

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 4 D

*Behandlung erwachsener Patienten mit
CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL)
nach mindestens einer vorangegangenen
systemischen Behandlung*

Medizinischer Nutzen und medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit
therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	82
4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT.....	83
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	83
4.3.1.3.1.1.2 Morbidität - RCT.....	87
4.3.1.3.1.1.2.1 Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) – RCT.....	87
4.3.1.3.1.1.2.2 Vollständige Remission (CR) – RCT.....	98

4.3.1.3.1.2.3	Zeit bis zum Ansprechen – RCT	102
4.3.1.3.1.2.4	Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT.....	107
4.3.1.3.1.2.5	Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung) – RCT	112
4.3.1.3.1.2.6	Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung) – RCT	121
4.3.1.3.1.2.7	Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT	126
4.3.1.3.1.2.8	Ereignisfreies Überleben – RCT.....	131
4.3.1.3.1.2.9	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie – RCT	134
4.3.1.3.1.2.10	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen – RCT.....	138
4.3.1.3.1.2.11	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	143
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) - RCT	147
4.3.1.3.1.3.1	FACT-G – RCT	147
4.3.1.3.1.3.2	Skindex-29 – RCT	159
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	164
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT.....	164
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	173
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	174
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	183
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	183
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	183
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	184
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	184
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	184
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	187
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	187
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	188
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	188
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	188
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	190
4.3.2.3.1	Darstellung der Studienergebnisse	190
4.3.2.3.2	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.2.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	195
4.3.2.3.2.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	197
4.3.2.3.2.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	197
4.3.2.3.2.4	Resultierender Studienpool: Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
4.3.2.3.3	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	200
4.3.2.3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	200
4.3.2.3.3.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	206
4.3.2.3.4	Ergebnisse aus Studien (weiteren Untersuchungen)	207
4.3.2.3.4.1	Endpunkte – Studien (weitere Untersuchungen)	207
4.3.2.3.4.1.1	Mortalität – Studien (weitere Untersuchungen)	209
4.3.2.3.4.1.2	Morbidität – Studien (weitere Untersuchungen)	211

4.3.2.3.4.1.3	Sicherheit – Studien (weitere Untersuchungen)	240
4.3.2.3.4.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	247
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	248
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	250
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	250
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	251
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	263
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	263
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	263
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	263
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	263
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	264
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	265
4.7	Referenzliste.....	266
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		274
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		281
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		284
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		285
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		312
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		355

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der in dieser Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	18
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Methotrexat oder Bexaroten (nach Maßgabe des Arztes)	30
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	34
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet D herangezogen werden ...	43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), vorausgegangene Krebs-spezifische Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Auswertungspopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)	87
Tabelle 4-21: Definition des GRS	88

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) gemäß IRF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Objektive Ansprechrate ≥ 6 Monate (ORR6) per IRF sowie Objektive Ansprechrate ≥ 8 Monate per IRF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Vollständige Remission (CR)	98
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständige Remission (CR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Vollständige Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	102
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum Hautansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens	107
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Dauer des Hautansprechens gemäß Prüfarztbeurteilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung)	112
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für Skindex-29-Fragebogen (Compliance).....	114
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung (MID) der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-41: Ergebnisse für maximale Verbesserung der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-42: Ergebnisse für maximale Verbesserung der sieben Einzel-Items der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch bedeutungsvollen Verbesserung (MID) der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung).....	121
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die durchschnittliche maximale Veränderung der Hautveränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)	126
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-49: Ergebnisse für PFS gemäß IRF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-50: Ergebnisse für PFS auf Basis der Hautveränderungen gemäß Prüfarztbeurteilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben (EFS)	131
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-53: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-54: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie	134
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-57: Übersicht über die antineoplastischen Folgenbehandlungen nach Beendigung der Studienbehandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Inanspruchnahme medizinischer Leistungen	138
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inanspruchnahme medizinischer Leistungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Inanspruchnahme medizinischer Leistungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	140
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	143
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-64: Operationalisierung von FACT-G	147
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-G, Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für FACT-G-Fragebogen in der ITT-Population (Compliance).....	149

Tabelle 4-67: Ergebnisse für FACT-G (Patienten mit MID-Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch bedeutungsvollen Verbesserung (MID) des FACT-G-Gesamt-Score sowie der FACT-G-Subdomänen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Skindex-29-Gesamtscore	159
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skindex-29 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Skindex-29 (Patienten mit MID-Verbesserungen von Gesamt-Score und den Subomänen Emotionen sowie Funktionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE).....	164
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT ≥ 10 % der Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Periphere Neuropathie (SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-77: Komplette Rückbildungen und Verbesserungen von peripheren Neuropathien	169
Tabelle 4-78: Unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und Infestationen bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie sowie Infusions-assoziierte Reaktionen	171
Tabelle 4-79: Übersicht über die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten ALCANZA-Studie	176
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	184
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	185
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	185
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	186
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	188
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	189
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	189

Tabelle 4-88: Patientenrelevante Endpunkte der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002, die ergänzend für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet D herangezogen werden	191
Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-91: Studienpool – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-92: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Interventionen – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-95: Dauer der Behandlung mit Brentuximab Vedotin in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 (Sicherheitspopulation).....	205
Tabelle 4-96: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	209
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen.....	211
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen.....	219
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-104: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides – aus Studien (weitere Untersuchungen)	223
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – aus Studien (weitere Untersuchungen)	226

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben für spezifischen CTCL-Diagnosen – aus Studien (weitere Untersuchungen)	229
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	231
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides – aus Studien (weitere Untersuchungen)	235
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen.....	240
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis (UE) aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT bei mehr als 10 % der Patienten aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach PT bei ≥ 2 Patienten aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Patienten mit Periphere Neuropathie (SMQ) nach PT und maximalem Schweregrad aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn und bis zur Rückbildung von Periphere Neuropathie-UE (Patienten mit PN-UE) aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-118: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin auf Endpunktebene .	253
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	263
Tabelle 4-120: Studiendesign und -methodik für Studie ALCANZA (C25001).....	313
Tabelle 4-121: Studiendesign und -methodik für Studie 35-IST-001	335
Tabelle 4-122: Studiendesign und -methodik für Studie 35-IST-002.....	345
Tabelle 4-123: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALCANZA (C25001)	356
Tabelle 4-124: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 35-IST-001	374
Tabelle 4-125: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 35-IST-002	386

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Patient mit MF-Stadium IIb und partieller Remission vor und nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin	22
Abbildung 2: Verbesserung der Hautsymptome bei einem MF-Patienten unter Brentuximab Vedotin	24
Abbildung 3: MF-Patient in der ALCANZA-Studie mit partieller Remission unter Brentuximab Vedotin: Vor der Gabe von Brentuximab Vedotin (A, B), nach drei Zyklen (C, D), nach 8 Zyklen (E, F) und nach 15 Zyklen Brentuximab Vedotin (G, H)	25
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der ALCANZA-Studie	86
Abbildung 6: Prozentualer Anteil der 12 wichtigsten Körperregionen an der Gesamtkörperoberfläche für die Bestimmung der kutanen Krankheitsbelastung mit dem mSWAT	89
Abbildung 7: Palmares Verfahren zur Messung des Anteils an der Körperoberfläche	90
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Ansprechen in der ALCANZA-Studie	104
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Hautansprechen in der ALCANZA-Studie	106
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens in der ALCANZA-Studie	109
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Hautansprechens gemäß Prüfarztbeurteilung in der ALCANZA-Studie	111
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutungsvollen Verbesserung der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Abbildung 13: Graphische Darstellung der maximalen mSWAT-Veränderungen im Vergleich zu Baseline nach Behandlungsallokation und Krankheits-Subtyp (MF oder pcALCL)	124
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß IRF	129
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Haut-PFS gemäß Prüfarztbeurteilung	130
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des Ereignisfreien Überlebens in der ALCANZA-Studie	133
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie in der ALCANZA-Studie	137
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung des FACT-G-Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=4)	152

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2).....	153
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2).....	154
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne seelisches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2).....	155
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2).....	156
Abbildung 23: 66-jährige Frau mit Mycosis fungoides (MF) Stadium IVB mit oraler Beteiligung. Diese Patientin hatte eine maximale Reduktion des mSWAT gegenüber dem Screening-Befund von 86 %	214
Abbildung 24: 87-jähriger Mann mit Mycosis fungoides Stadium IIB und ulzerierendem Tumor am Arm. Der Patient hatte eine mSWAT-Reduktion von 92 %	215
Abbildung 25: 66-jähriger Mann mit Mycosis fungoides Stadium IIB und Stirntumor. Dieser Patient hatte eine mSWAT-Reduktion von 97 %	216
Abbildung 26: 87-jährige Frau mit Sézary Syndrom (SS) Stadium IVA ₁ . Diese Patientin hatte eine mSWAT-Reduktion von 100 % (vollständige Remission).....	217
Abbildung 27: 80-jähriger Mann mit Sézary Syndrom Stadium IVA ₁ . Dieser Patient hatte eine maximale mSWAT-Reduktion von 89 %.....	218
Abbildung 28: Progressionsfreies Überleben in der Studie 35-IST-001.....	228
Abbildung 29: Progressionsfreies Überleben in der Studie 35-IST-002.....	228
Abbildung 30: Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen in der Studie 35-IST-001	233
Abbildung 31: Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen in der Studie 35-IST-002	234
Abbildung 32: Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei MF-Patienten in der Studie 35-IST-001	237
Abbildung 33: PFS entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression Bei MF-Patienten in der Studie 35-IST-002.....	238

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Population aller eingeschlossenen Patienten (All enrolled population)
ALCL	Anaplastisch-großzelliges Lymphom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsvordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AWG	Anwendungsgebiet
BEX	Bexaroten
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Differenzierungs-Cluster 30 (Cluster of Differentiation 30)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CONSORT	Konsolidierte Standards für das Berichten von Studien (Consolidated Standards of Reporting Trials)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CR	Vollständige Remission (Complete Remission)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom (Cutaneous T-Cell Lymphoma)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DOSR	Dauer des Hautansprechens (Duration of Skin Response)
ECOG PS	Performance-Status gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EoT	Visite zum Behandlungsende (End of Treatment Visit)

EQ-5D	Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen (European Quality of Life 5-Dimensions)
FACT-G	Allgemeiner Fragebogen zur funktionellen Beurteilung der Krebstherapie (Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire)
FDG-PET	Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography)
FMF	Folikulotrope Mycosis fungoides
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRS	Globaler Ansprech-Score (Global Response Score)
HDACi	Histon-Deacetylase-Inhibitor
HLT	High Level Term
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängige Review Facility (Independent Review Facility)
ISCLC	Internationale Gesellschaft für kutane Lymphome (International Society for Cutaneous Lymphomas)
IST	Prüfarzt-gesponserte Studie (Investigator-sponsored Trial)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LCT	Großzell-Transformation (Large Cell Transformation)
LOCF	Letzter erhobener Wert wird fortgeschrieben (last observation carried forward)
LyP	Lymphomatoide Papulose
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MF	Mycosis fungoides
MID	Minimale klinisch bedeutsame Differenz
MRT	Magnetresonanztomographie
mSWAT	Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool (modified Severity Weighted Assessment Tool)
MTC	Mixed Treatment Comparison

MTX	Methotrexat
MWD	Mittelwertdifferenz
NAT	Nächste antineoplastische Therapie (next antineoplastic therapy)
n.b.	Nicht berechenbar
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
ORR4	Objektive Ansprechrage ≥ 4 Monate
ORR6	Objektive Ansprechrage ≥ 6 Monate
ORR8	Objektive Ansprechrage ≥ 8 Monate
PAP-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich
PASI	Psoriasis Aktivitäts- und Schweregrads-Index (Psoriasis Activity and Severity Index)
pcALCL	Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PD	Progression (Progressive Disease)
PE	Primärer Endpunkt
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PN	Periphere Neuropathie
PR	Teilremission (Partial Remission)
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risiko-Differenz
RR	Relatives Risiko
RRR	Reziprokes relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

SAWP	Scientific Advice Working Party
SCT	Stammzelltransplantation
SD	Stabile Erkrankung (Stabile Disease)
SE	Sekundärer Endpunkt
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SMQ	Standardized MedDRA Query
SPD	Summe der Produkte aus langer und kurzer Achse
SS	Sézary-Syndrom
StD	Standardabweichung (Standard deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNSc	Total Neuropathy Score clinical
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSEB	Ganzhaut-Elektronenbestrahlung
TTNT	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (Time to next treatment)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to response)
TTSR	Zeit bis zum Hautansprechen (Time to skin response)
USCLC	US-Amerikanisches kutane Lymphome-Konsortium (United States Cutaneous Lymphoma Consortium)
VAS	Visuelle Analog-Skala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation (World Health Organization)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für erwachsene Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung bewertet (2). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 erhielt Brentuximab Vedotin im Jahr 2009 den Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission (3, 4). Am 07. Dezember 2017 bestätigte der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur den Orphan Drug Status von Brentuximab Vedotin für die Indikation „Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome“ (5). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht überstiegen hat (6).

Für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Brentuximab Vedotin im oben genannten Anwendungsgebiet ist daher das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen nachzuweisen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin wird auf Grundlage der Studie C25001 (ALCANZA)-Zulassungsstudie gegenüber Methotrexat oder Bexaroten (nach Maßgabe des Arztes) hergeleitet.

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ALCANZA (1). Im Zulassungsverfahren wurden darüber hinaus 2 einarmige, nicht kontrollierte, Prüfarzt-gesponserte Studien (35-IST-001 und 35-IST-002) als supportive Evidenz für das Anwendungsgebiet berücksichtigt. Diese Studien werden ebenfalls kurz beschrieben, Ihre Ergebnisse sind mit den Ergebnissen der ALCANZA-Studie konsistent. Der Zusatznutzen für das zugelassene Anwendungsgebiet D „ADCETRIS[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ wird daher aus der ALCANZA Studie abgeleitet.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.pharmnet-bund.de und www.who.int/ictrp) wurde zusätzlich durchgeführt, um weitere Studien zu identifizieren. Dabei wurden keine weiteren RCTs identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der in dieser Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung	
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (2)
2	Intervention	Behandlung mit Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg intravenös appliziert über 30 Minuten alle 3 Wochen (E2)	Andere Behandlungen oder andere Dosierungsschemata von Brentuximab Vedotin (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
3	Vergleichstherapie	Keine speziellen Vorgaben (Orphan Drug) (E3)	Entfällt (A3)	Trifft nicht zu (Orphan Drug-Bewertung) (6)
4	Endpunkte	Mindesten ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (8, 9).
5	Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerFO.
6	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben (A6)	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt.
7	Publikation	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag, Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß VerFO des G-BA (11)
8	Sprache	Dokument liegt in einer westeuropäischen Sprache vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	

A: Ausschlusskriterium; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CD30: Cluster of Differentiation 30; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der ALCANZA-Studie erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-E und Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der ALCANZA-Studie auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen

Die Beschreibung der ALCANZA-Studie erfolgte gemäß des seitens des G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trial-(CONSORT)-Statements 2010 (siehe Anhang 4-E; Tabelle 4-120) (7).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet D „ADCETRIS[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ wurde die multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie ALCANZA (C25001) identifiziert (1).

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

ALCANZA-Studie

Die ALCANZA-Studie verglich Brentuximab Vedotin mit einer aktiven Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Arztes) bei Patienten mit CD30+ Mycosis fungoides mit wenigstens einer systemischen Vortherapie oder primär kutanem anaplastischem großzelligen Lymphom mit vorangegangener Radiotherapie oder wenigstens einer systemischen Vortherapie. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin erfolgte in bis zu 16 dreiwöchigen Zyklen (jeweils am Tag 1 der Zyklen wurden 1,8 mg/kg Körpergewicht Brentuximab Vedotin intravenös als 30-minütige Kurzinfusion appliziert). Die Kontrolltherapie mit Methotrexat erfolgte in einer Dosis von 5-50 mg einmal wöchentlich oral

für maximal 48 Wochen. Bexaroten wurde in einer täglichen Dosis von 300 mg/m² Körperoberfläche oral für maximal 48 Wochen verabreicht. Bei Patienten mit progressiver Erkrankung wurde die Behandlung abgebrochen.

Primärer Endpunkt der ALCANZA-Studie war ein mindestens 4 Monate anhaltendes objektives Ansprechen entsprechend der Beurteilung durch eine unabhängige Review Facility (IRF; Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate gemäß IRF [ORR4]). Das ORR4 wurde mit einem globalen Response Score (GRS) erhoben. In den GRS gingen das Ansprechen von Haut, Lymphknoten, inneren Organen und Blut ein. Da bei kutanen T-Zell-Lymphomen die Hautsymptomatik im Vordergrund steht, war für ein Ansprechen zwingend eine vollständige oder partielle Remission der Haut gefordert. Wichtige patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit vollständiger Remission (CR), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Veränderung der Symptomdomäne des Skindex-29-Fragebogens, die Dauer des Ansprechens, die Dauer des Hautansprechens, das ereignisfreie Überleben, die Lebensqualität (Skindex-29, FACT-G) und die Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse).

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V in § 35b und der Arzneimittelnutzen-Verordnung (AM-NutzenV) genannten patientenrelevanten Endpunkt-Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit anhand der Ergebnisse der ALCANZA-Studie verwendet (siehe Tabelle 4-4) (6, 8).

Ergebnisse

Mortalität

Der Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt post-hoc erhoben. Das Gesamtüberleben war kein prädefiniertes Endpunkt, da es sich bei CTCL in der Regel um keine primär zum Tode führenden Erkrankungen handelt und die Fallzahlberechnung war nicht auf die Detektierung von Überlebensunterschieden ausgelegt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 31. Mai 2016 waren 15 von 64 (23,4 %) Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und 14 von 64 (21,9 %) Patienten im Kontrollarm verstorben. Die Hazard Ratio betrug 0,89 [95 %-KI: 0,43; 1,84]; p=0,742).

Für die Nutzendimension Mortalität ist gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 der **Zusatznutzen** von Brentuximab Vedotin gegenüber Methotrexat oder Bexaroten **nicht quantifizierbar**.

Morbidität

Brentuximab Vedotin verbesserte zahlreiche Morbiditätsparameter von CTCL-Patienten statistisch signifikant und klinisch relevant im Vergleich zur Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Arztes).

Objektive Ansprechrate

Die objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) war der primäre Endpunkt der ALCANZA-Studie. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 31. Mai 2016 hatten 36 von 64 (56,3 %)

Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe versus 8 von 64 (12,5 %) Patienten der Kontrollgruppe ein ORR4. Die Wahrscheinlichkeit den primären Endpunkt, ein mindestens 4 Monate anhaltendes objektives Ansprechen (ORR4) zu erreichen, war mit Brentuximab Vedotin mehr als viermal so hoch wie mit der Kontrolltherapie (RR: 4,50 [95 %-KI: 2,27; 8,90]; $p < 0,001$).

Die objektive Ansprechrates (ORR) (RR: 3,31 [95 %-KI: 1,98; 5,53]; $p < 0,001$) sowie die Sensitivitätsanalysen für ORR6 (Objektive Ansprechrates ≥ 6 Monate; RR: 4,67 [95 %-KI: 2,07; 10,5]; $p < 0,001$) und ORR8 (Objektive Ansprechrates ≥ 8 Monate; RR: 4,2 [95 %-KI: 1,83; 9,47]; $p < 0,001$) zeigten ebenfalls deutliche, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten hatten und bestätigten damit die Ergebnisse des Endpunktes ORR4. Brentuximab Vedotin vervierfachte zudem die Wahrscheinlichkeit für ein mindestens vier Monate anhaltendes Hautansprechen (ORR4 Haut) im Vergleich zur Kontrolltherapie. Ein ORR4 Haut hatten 41 von 64 (64,1 %) Brentuximab Vedotin-Patienten versus 10 von 64 (15,6 %) Kontrollpatienten (RR: 4,1 [95 %-KI: 2,25; 7,46]; $p < 0,001$).

Die Vervierfachung des Anteils der Patienten mit einem mindestens vier Monate anhaltenden Ansprechens (ORR4) bedeutet eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Vollständige Remission

Mit Brentuximab Vedotin bildeten sich während der Studie bis zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 bei 10 von 64 (15,6 %) Patienten die CTCL-Symptome vollständig zurück, mit der Kontrolltherapie erreichte nur einer von 64 (1,6 %) Patienten eine vollständige Remission (RR: 10 [95 %-KI: 1,32; 75,84]; $p = 0,005$). Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe hatten zudem eine 17-mal höhere Wahrscheinlichkeit, eine vollständige Rückbildung ihrer Hautveränderungen zu erreichen (17 (26,6 %) vs. 1 (1,6 %) Patient; RR: 17 [95 %-KI: 2,33; 124]; $p < 0,001$).

Die in den Endpunkten vollständige Remission und vollständige Hautremission gezeigte Wirksamkeit entspricht gemäß IQWiG-Methodik einem dramatischen Effekt (9). Der deutlich höhere Anteil von Patienten mit vollständiger Remission hat eine hohe Patientenrelevanz, da die Patienten von schwerwiegenden CTCL-Symptomen/Hautveränderungen befreit werden. Bereits partielle Remissionen bedeuten in vielen Fällen eine dramatische Verbesserung der Hautveränderungen der Patienten (siehe Abbildung 1).

Die statistisch signifikante Verzehnfachung des Anteils der Patienten mit einer vollständigen Remission des CTCL sowie die noch größere Steigerung des Anteils der Patienten mit einer vollständigen Hautremission bedeutet eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.



Abbildung 1: Patient mit MF-Stadium IIb und partieller Remission vor und nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin

Referenz: Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial (10)

Zeit bis zum Ansprechen

Bis zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 sprachen 43 von 64 (67,2 %) Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe und 13 von 64 (20,3 %) Patienten der Kontrollgruppe auf die Studienbehandlung an. Brentuximab Vedotin halbierte statistisch signifikant die Zeit bis zum CTCL-Ansprechen im Vergleich zur Kontrolltherapie (HR: 2,31 [95 %-KI: 1,23; 4,34]; $p=0,006$).

Bis zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 hatten 47 von 64 (73,4 %) Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe und 19 von 64 (29,7 %) Patienten (20,3 %) der Kontrollgruppe ein Hautansprechen. Die Zeit bis zum Hautansprechen wurde mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie mehr als halbiert (HR: 2,49 [95 %-KI: 1,46; 4,24]; $p<0,001$).

Die statistisch signifikanten, deutlichen Reduktionen der Zeit bis zum CTCL-Gesamtansprechen und bis zum Hautansprechen bedeuten eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Dauer des Ansprechens

Bis zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 sprachen 43 von 64 (67,2 %) Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe und 13 von 64 (20,3 %) Patienten der Kontrollgruppe auf die Studienbehandlung an. Die Dauer des Ansprechens (bei Patienten mit ORR) war in Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe vergleichbar lang (Median: 15,1 bzw. 18,3 Monate; Hazard Ratio: 1,03 [95 %-KI: 0,38; 2,79]; $p=n.s.$). Allerdings sprachen mehr als dreimal so viele Brentuximab Vedotin- wie Kontrollpatienten an (43 vs. 13).

Bis zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 hatten 47 von 64 (73,4 %) Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe und 19 von 64 (29,7 %) Patienten (20,3 %) der Kontrollgruppe ein

Hautansprechen. Die Dauer des Hautansprechens unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen zwar nicht signifikant (Median: 20,6 bzw. 18,3 Monate; HR: 0,47 [95 %-KI: 0,19; 1,12]; p=n.s.), jedoch hatten etwa zweieinhalbmal so viele Brentuximab Vedotin- wie Kontrollpatienten ein Haut-Ansprechen (47 vs.19). Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Dauer des Ansprechens ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

Symptome/Hautveränderungen

Brentuximab Vedotin reduzierte die CTCL-Symptome gemäß Skindex-29-Symptomdomäne (Patientenbeurteilung) signifikant stärker als die Kontrolltherapie. Bis zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 berichteten 40 von 64 (62,5 %) Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe eine klinisch relevante Reduktion der CTCL-Symptome gemäß Skindex-29-Symptomskala (Selbstbeurteilung durch die Patienten; MID=12,282). In der Kontrollgruppe wurde bei 25 von 64 Patienten (39,1 %) eine klinisch relevante Symptomreduktion berichtet.

Das relative Risiko für eine klinisch relevante Verbesserung betrug 1,6 [95 %-KI: 1,116; 2,29]; p=0,0083 zugunsten von Brentuximab Vedotin. Zusätzlich war die maximale Verbesserung der Skindex-29-Symptomdomäne in der Brentuximab Vedotin-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (MWD -18,9 [95 %-KI: -26,6; -11,2]; p<0,001). Der mittlere Unterschied von 18,9 übertraf den Schwellenwert für die klinische Relevanz von 12,282 (MID) deutlich.

Die durchschnittliche maximale Reduktion der Hautbeteiligung (Patch, Plaque; Tumor) gemessen mittels des mSWAT-Scores war mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikant größer als mit Methotrexat oder Bexaroten. Die mittlere maximale Reduktion betrug mit Brentuximab Vedotin -68,58 % im Vergleich zu -32,40 % mit der Kontrolltherapie. Das entspricht einer Mittelwertdifferenz von -36,18 % [95 %-KI: -52,88; -19,47], p<0,001. Klinisch bedeutet dieses Ergebnis, dass sich mit Brentuximab Vedotin bei allen Patienten die Hautveränderungen im Mittel um mehr als 2 Drittel zurückbildeten, während in der Kontrollgruppe nur eine Rückbildung um ein Drittel erfolgte.

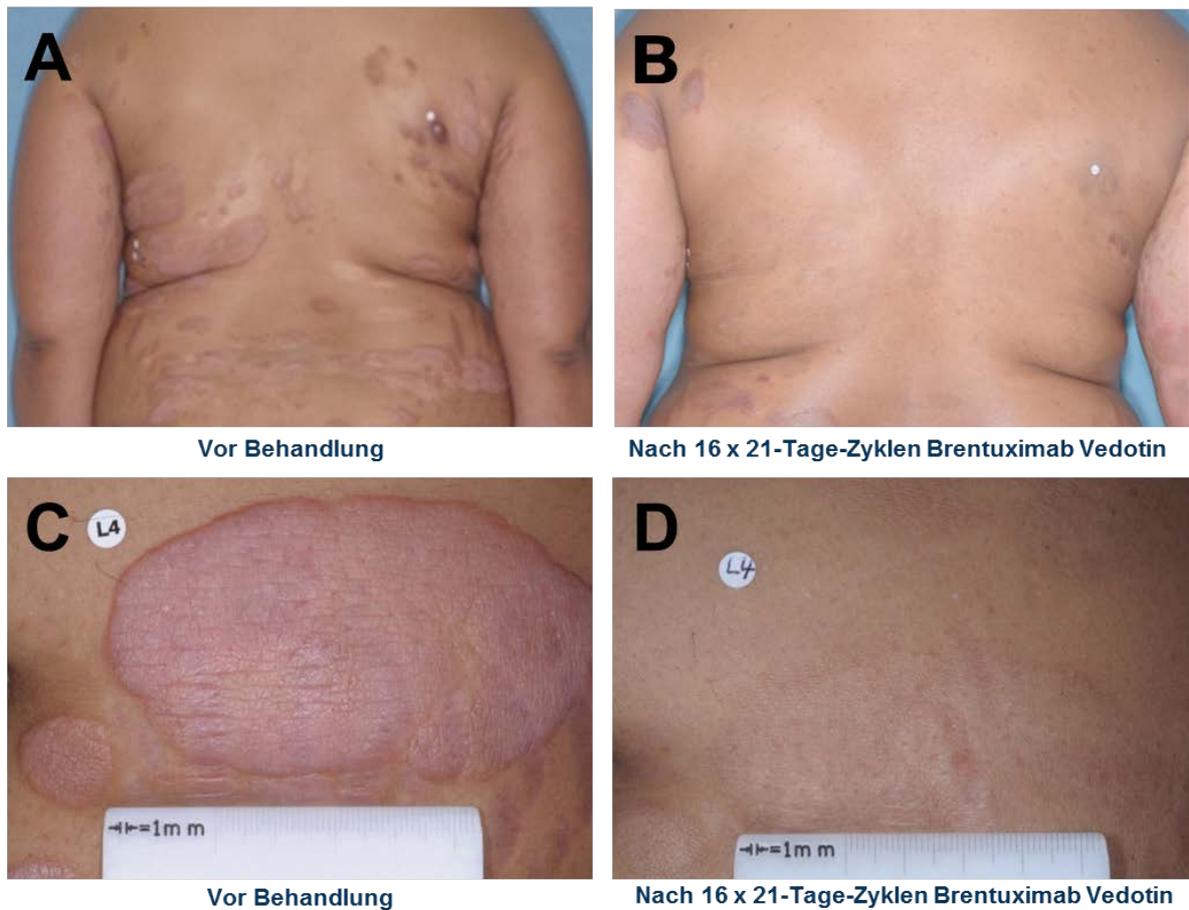


Abbildung 2: Verbesserung der Hautsymptome bei einem MF-Patienten unter Brentuximab Vedotin

Referenz: Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial (10)



Abbildung 3: MF-Patient in der ALCANZA-Studie mit partieller Remission unter Brentuximab Vedotin: Vor der Gabe von Brentuximab Vedotin (A, B), nach drei Zyklen (C, D), nach 8 Zyklen (E, F) und nach 15 Zyklen Brentuximab Vedotin (G, H)

Referenz: Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial (10)

47 von 64 (73,4 %) Patienten, d. h. beinahe drei Viertel, erreichten mit Brentuximab Vedotin zumindest eine partielle Remission der Hautveränderungen (Reduktion des mSWAT-Scores um mehr als 50 %). Auch partielle Remissionen bedeuten häufig drastische Verbesserungen der Hautbefunde (Abbildung 3).

Die Reduktion der Hautsymptome/Hautveränderungen bedeutet gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Für den Endpunkt Reduktion der Hautsymptome/-veränderungen ergibt sich deshalb ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.**

Progressionsfreies Überleben

Bis zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 hatten 36 von 64 (56,3 %) Brentuximab Vedotin- und 50 von 64 (78,1 %) Kontroll-Patienten eine Progression. Brentuximab Vedotin verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zur Kontrolltherapie beinahe auf das

Vierfache (HR: 0,27 [95 %-KI: 0,17; 0,43]; $p < 0,001$). Das Haut-PFS wurde mit Brentuximab Vedotin (33 von 64 [51,6 %] Patienten mit Ereignis) ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe (49 von 64 [76,6 %] Patienten mit Ereignis) beinahe vierfacht (HR: 0,26 [95 %-KI: 0,16; 0,42]; $p < 0,001$). Signifikante Vorteile von Brentuximab Vedotin wurden auch für die Endpunkte Ereignisfreies Überleben (HR: 0,29 [95 %-KI: 0,19; 0,43]; $p < 0,001$) und Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (HR: 0,24 [95 %-KI: 0,15; 0,38]; $p < 0,001$) gezeigt.

Das mediane PFS von 16,7 Monaten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe (Kontrollgruppe: 3,5 Monate) ist für die Patienten von höchster Relevanz. Ein derart langes PFS wurde bisher noch mit keiner anderen Substanz bei kutanen T-Zell-Lymphomen erreicht. Mit Brentuximab Vedotin steht erstmalig eine Substanz zur Verfügung, die die hohe Krankheitslast erheblich zu senken vermag.

Die Therapie mit Brentuximab Vedotin führt zu einer bisher nicht erreichten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie. Die Verlängerungen des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie bedeuten gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Für die Endpunkte progressionfreies Überleben und Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie ergibt sich deshalb jeweils ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen

Bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe. Die Veränderungen des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) im Vergleich zu Baseline waren in der Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe vergleichbar (MWD: 2,8 [-8,79; 14,39]; $p = 0,632$). Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

Schlussfolgerungen Endpunktkategorie Morbidität

Insbesondere im Hinblick auf die erstmalige Verfügbarkeit einer Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, für das bislang lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, sind die hier gezeigten Morbiditätsvorteile von Brentuximab Vedotin von beachtlichem Wert. In der Endpunkt-Kategorie Morbidität wurde mit Brentuximab Vedotin eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht. Die hoch signifikante Vervielfachung der objektiven Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR₄; RR: 4,5) und die deutliche Steigerung des Anteils der Patienten mit vollständiger Remission (RR: 10) sowie die bedeutenden Verlängerungen (jeweils auf mehr als das Dreifache) von progressionsfreiem Überleben auf median beinahe 17 Monate, ereignisfreiem Überleben, Reduktion der Hautsymptome und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie bedeuten jeweils einen **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie Morbidität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Datenschnitt für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war der 31. Mai 2016. Die onkologische gesundheitsbezogene Lebensqualität, bestimmt mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire (FACT-G), unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht. Die Anteile der Patienten mit minimaler klinisch bedeutsamer Differenz (MID)-Verbesserung waren zwischen Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie für den FACT-G-Gesamtscore und die FACT-G-Subdomänen vergleichbar.

Die Dermatologie-assoziierte gesundheitsbezogene Lebensqualität, bestimmt mit dem Skindex-29 Fragebogen, war unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant besser als unter der Kontrolltherapie. Signifikant mehr Brentuximab Vedotin- (39 von 64; 60,9 %) als Kontrollpatienten (27 von 64; 42,2 %) erreichten MID-Verbesserungen (MID=10,515) des Skindex-29-Gesamtscore (RR: 1,44 [95 %-KI: 1,02; 2,05]; p=0,035).

Klinisch signifikante Verbesserungen der Skindex-29-Subdomäne Emotionen (MID=11,470) erreichten 39 von 64 (60,9 %) Brentuximab Vedotin- und 25 von 64 (39,1 %) Kontrollpatienten. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR: 1,56 [95 %-KI: 1,09; 2,24]; p=0,014).

Klinisch signifikante Verbesserungen der Skindex-29-Subdomäne Funktionen (MID=12,409) erreichten 30 von 64 (46,9 %) Brentuximab Vedotin- und 16 von 64 (25,0 %) Kontrollpatienten. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR: 1,88 [95 %-KI: 1,14; 3,09]; p=0,010).

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von FACT-G-Gesamtscore und FACT-G-Subdomänen als nicht quantifizierbar bewertet. Für den Skindex-29 Gesamtscore und die Skindex-29-Subdomäne Emotionen wurde das **Ausmaß des Zusatznutzens jeweils als gering** klassifiziert, für die Skindex-29-Subdomäne Funktionen ergab sich ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Sicherheit

Der Datenschnitt für die Sicherheitsanalyse der ALCANZA-Studie war der 31. Mai 2016. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) (Brentuximab Vedotin: 63 von 66 [95,5 %] Patienten; Kontrollen 56 von 62 [90,3 %] Patienten; RR: 1,06 [95 %-KI: 0,96; 1,16]; p=0,26), schweren unerwünschten Ereignissen (UE \geq Grad 3; Brentuximab Vedotin: 27 von 66 [40,9 %] Patienten; Kontrollen 29 von 62 [46,8 %] Patienten; RR: 0,87 [95 %-KI: 0,59; 1,30]; p=0,506) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE; Brentuximab Vedotin: 19 von 66 [28,8 %] Patienten; Kontrollen 18 von 62 [29,0 %] Patienten; RR: 0,99 [95 %-KI: 0,58; 1,71]; p=0,98) war zwischen Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie

vergleichbar. Signifikant mehr Brentuximab Vedotin-Patienten hatten jedoch ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte (Brentuximab Vedotin: 16 von 66 [24,2 %] Patienten; Kontrollen 5 von 62 [8,1 %] Patienten; RR: 3,0 [95 %-KI: 1,17; 7,71]; $p=0,0139$).

In der Brentuximab Vedotin-Gruppe war erwartungsgemäß das Risiko für periphere Neuropathien im Vergleich zur Kontrolltherapie erhöht. Hierbei handelt es sich um eine auch aus anderen Indikationen von Brentuximab Vedotin bekannte, gut handhabbare und meist reversible Nebenwirkung. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung hatte sich die PN dementsprechend bei dem Großteil der Patienten komplett oder teilweise zurückgebildet. Trotz möglicher unerwünschter zytotoxischer Effekte beeinträchtigte Brentuximab Vedotin die Lebensqualität der Patienten (erhoben mit dem FACT-G Fragenbogen) im Vergleich zur Kontrolltherapie nicht. In Bezug auf die Dermatologie-spezifische Lebensqualität (erhoben mit dem Skindex-29-Fragebogen) erreichten sogar signifikant mehr Brentuximab Vedotin-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (MID) als Patienten der Kontrollgruppe.

Für die Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich in der Gesamtschau entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**. Nur bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ist ein Schaden mit dem Ausmaß gering wegen unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen.

Studien – weitere Untersuchungen

Studien 35-IST-001, 35-IST-002

Die einarmigen, offenen, monozentrischen, Prüfarzt-initiierte Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 untersuchten die Behandlung mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin i.v. (bis zu 16 dreiwöchentliche Zyklen) bei Patienten mit Lymphomatoider Papulose (LyP), Mycosis fungoides (MF), Sézary Syndrom (SS), primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) oder CTCL-Mischformen (Studie 35-IST-001; $n=72$) bzw. Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary Syndrom (Studie 35-IST-002; $n=36$). Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechraten. Weiterhin wurden progressionsfreies Überleben sowie Ansprechen und PFS entsprechend spezifischer CTCL-Diagnose und CD30-Expression ($<10\%$ / $\geq 10\%$) analysiert.

Ergebnisse

Die Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 bestätigten die in der ALCANZA-Studie beobachteten hohen objektiven Ansprechraten (ORR; 35-IST-001: 67 %; 35-IST-002: 64 %; ALCANZA: 67,2 %) von Patienten mit CTCL auf Brentuximab Vedotin. Das progressionfreie Überleben war ebenfalls mit der ALCANZA-Studie vergleichbar. Die starken Brentuximab Vedotin-Effekte bei fortgeschrittenen CTCL werden in diesem Dossier auch bildlich veranschaulicht (Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27).

Die Ergebnisse der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 weisen in dieselbe Richtung wie die ALCANZA-Studie. Aufgrund der höheren Evidenz von randomisierten, kontrollierten Studien werden aber für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Ergebnisse der ALCANZA-Studie herangezogen.

Zusammenfassung

Eine Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in der ALCANZA-Studie wird in Tabelle 4-2 präsentiert.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Methotrexat oder Bexaroten (nach Maßgabe des Arztes)

Endpunkt	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie (BEX oder MTX) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,89 [0,43; 1,84]; p=0,742	Nicht quantifizierbar
Morbidität		
Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)	RR: 4,50 [2,27; 8,90]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
ORR4 Haut	RR: 4,1 [2,25; 7,46]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Vollständige Remission (CR)	RR: 10 [1,32; 75,84]; p=0,005	Erheblicher Zusatznutzen
Vollständige Hautremission	RR: 17 [2,33; 124]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zum Ansprechen	HR: 2,31 [1,23; 4,34]; p=0,006	Beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum Haut-Ansprechen	HR: 2,49 [1,46; 4,24]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens (DOR)	HR: 1,03; [0,38; 2,79]; p=n.s.	Nicht quantifizierbar
Dauer des Hautansprechens	HR: 0,47 [0,19; 1,12]; p=n.s.	Nicht quantifizierbar
Reduktion der Hautsymptome (Skindex-29-Symptomdomäne, Patientenbeurteilung) Patienten mit MID-Verbesserung Maximale Verbesserung	RR: 1,6 [1,116; 2,29]; p=0,0083 MWD: -18,9 [-26,6; -11,2]; p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen Vorteil
Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung)	MWD: -36,18 [-52,88; -19,47]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,27 [0,17; 0,43]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Hautüberleben (Haut-PFS)	HR: 0,26 [0,16; 0,42]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR: 0,29 [0,19; 0,43]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)	HR: 0,24 [0,15; 0,38]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen		
Patienten mit ≥ 1 stationärem Aufenthalt	RR: 0,68 [0,42; 1,08]; p=0,142	Nicht quantifizierbar
Stationäre Aufenthalte	MWD: 0,5 [-0,62; 1,62]; p=0,373	Nicht quantifizierbar
Stationäre Aufenthalte pro Patientenjahr	RR: 0,53 [0,01; 19,34]; p=0,894	Nicht quantifizierbar
Stationäre Aufenthaltstage pro Patient	MWD: 71,9 [-40,99; 184,9]; p=0,198	Nicht quantifizierbar
Patienten mit ≥ 1 ambulanten Behandlung	RR: 1,27 [0,91; 1,76]; p=0,215	Nicht quantifizierbar
Ambulante Behandlungen	MWD: -8,7 [-18,29; 0,89]; p=0,075	Nicht quantifizierbar
Ambulante Behandlungen pro Patientenjahr	RR: 0,46 [0,14; 1,54]; p=0,338	Nicht quantifizierbar
Patienten mit Fehltagen bei der Arbeit oder anderen Aktivitäten	RR: 1,44 [0,66; 3,14]; p=0,483	Nicht quantifizierbar

Endpunkt	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie (BEX oder MTX) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MWD: 2,8 [-8,79; 14,39]; p=0,632	Nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G, Lebensqualität (MID-Verbesserung)		
Gesamtscore	RR: 1,13 [0,81; 1,56]; p=0,480	Nicht quantifizierbar
Körperliches Wohlbefinden	RR: 1,11 [0,83; 1,48]; p=0,473	Nicht quantifizierbar
Verhältnis zu Freunden/Familie	RR: 1,03 [0,71; 1,51]; p=0,86	Nicht quantifizierbar
Seelisches Wohlbefinden	RR: 1,12 [0,74; 1,69]; p=0,592	Nicht quantifizierbar
Funktionsfähigkeit	RR: 1,23 [0,88; 1,72]; p=0,218	Nicht quantifizierbar
Skindex-29, Lebensqualität (MID-Verbesserung)		
Gesamtscore	RR: 1,44 [1,02; 2,05]; p=0,035	Geringer Zusatznutzen
Subdomäne Emotionen	RR: 1,56 [1,09; 2,24]; p=0,014	Geringer Zusatznutzen
Subdomäne Funktionen	RR: 1,88 [1,14; 3,09]; p=0,010	Beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,06 [0,96; 1,16]; p=0,26	Nicht quantifizierbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,99 [0,58; 1,71]; p=0,98	Nicht quantifizierbar
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥Grad 3)	RR: 0,87 [0,59; 1,30]; p=0,506	Nicht quantifizierbar
Patienten mit einem Unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	RR: 3,0 [1,17; 7,71]; p=0,0139	Geringer Schaden
BEX: Bexaroten; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; MWD: Mittelwertdifferenz; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥4 Monate; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardized MedDRA Query; vs.: versus		

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „ADCETRIS[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ auf Basis der Kriterien von § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**. Diese Bewertung basiert auf der in der ALCANZA-Zulassungsstudie gezeigten dramatischen und gegenüber der Vergleichstherapie (Bexaroten oder Methotrexat) bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Endpunkte ORR4, vollständige Remission, progressionsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben, Reduktion der Hautsymptome und Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (**jeweils erheblicher Zusatznutzen**). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde eine bisher nicht erreichte moderate und nicht

nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt (**geringer Zusatznutzen**). Dem erheblichen Zusatznutzen in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten sowie dem geringen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Lebensqualität, steht ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** und lediglich ein Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für erwachsene Patienten mit CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung basierend auf Daten der zulassungsrelevanten randomisierten, aktiv-kontrollierten ALCANZA-Studie bewertet. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

ADCETRIS[®] wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (3-5). Der medizinische Zusatznutzen von

Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudie festgestellt (6).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer sowie die Sprache definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin werden in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (2)
2	Intervention	Behandlung mit Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg intravenös appliziert über 30 Minuten alle 3 Wochen (E2)	Andere Behandlungen oder andere Dosierungsschemata von Brentuximab Vedotin (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (2)
3	Vergleichstherapie	Keine speziellen Vorgaben (Orphan Drug) (E3)	Entfällt (A3)	Trifft nicht zu (Orphan Drug-Bewertung) (6)
4	Endpunkte	Mindesten ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (8, 9).
5	Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO.
6	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben (A6)	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt.
7	Publikation	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag, Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (11)
8	Sprache	Dokument liegt in einer westeuropäischen Sprache vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	

A: Ausschlusskriterium; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CD30: Cluster of Differentiation 30; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen

werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin wurde am 18.10.2017 eine bibliografische Literaturrecherche zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchgeführt. Primärliteratur wurde in den medizinischen Literaturdatenbanken MEDLINE[®] (Internetpräsenz PubMed, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), EMBASE[®] sowie den Cochrane Datenbanken (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>) gesucht. Für die Recherche in MEDLINE[®] und EMBASE[®] wurde die Plattform Ovid (<http://ovidsp.ovid.com/>) herangezogen. Da eine Suchstrategie nicht auf alle Datenbanken übertragbar ist, wurde für jede Datenbank eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Gemäß den Empfehlungen des G-BA für die bibliografische Literaturrecherche wurde in MEDLINE[®] und EMBASE[®] der validierte RCT-Filter nach Wong et al. 2006 angewendet (12).

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine systematische Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde am 19.10.2017 durchgeführt, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien vollständig identifiziert werden. Es wurden folgende Studienregister durchsucht:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO <http://apps.who.int/trialsearch/>),
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>).

Es wurden individuell an die jeweiligen Register angepasste Suchstrategien verwendet. Die Suche erfasste abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien. Die Ergebnisse der Registersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt, eine Dokumentation der Suchstrategien findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der relevanten Studien aus der Studienregistersuche und bibliografischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3) wurde unter Einhaltung der Qualitätskriterien der Cochrane Collaboration von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt (13). Diese stützten sich in ihrer Entscheidung auf die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-1). Diskrepanzen wurden durch Diskussion im Konsens gelöst, gegebenenfalls durch die Einbeziehung eines dritten Reviewers.

Der Selektionsprozess erfolgte in zwei unabhängig voneinander durchgeführten Schritten. In einem ersten Schritt wurden Titel- und Abstracts gesichtet und Publikationen ausgeschlossen, die eindeutig als nicht relevant eingestuft wurden. In einem nächsten Schritt wurden die Volltexte potenziell relevanter Publikationen gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Erfüllte eine Studie alle Einschlusskriterien, so wurde diese in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (siehe Tabelle 4-8).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunkt-übergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Ausgehend von den Studienberichten (Clinical Study Report, CSR) und den verfügbaren Publikationen der Studienergebnisse erfolgte die Bewertung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien auf Basis der Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG sowie der Verfahrensordnung des G-BA (9, 11).

Für die Bewertung wurden die folgenden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (A) sowie auf Endpunktebene (B) systematisch extrahiert und bewertet:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien wurde auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 70 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studien bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter B aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde anhand der unter A aufgeführten Aspekte durchgeführt.

Das Verzerrungspotential von unkontrollierten Studien wurde generell als „hoch“ eingestuft. Entsprechend wurde auch das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in unkontrollierten Studien als „hoch“ eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer unabhängig überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)*. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[†] bzw. STROBE-Statements[‡] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Aus den Studienberichten und Volltextpublikationen wurden alle relevanten Informationen zur Studienmethodik und den Studienergebnissen extrahiert und in den entsprechenden Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Darstellung der randomisierten kontrollierten ALCANZA-Studie wurde gemäß CONSORT-Vorgaben dokumentiert und ist in Anhang 4-E hinterlegt (7).

Die Methodik der ALCANZA-Studie, die Interventionen und die Patientencharakteristika werden in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10, Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 dargestellt.

Es wurden zwei Prüfarzt-initiierte Studien (IISR) in das Nutzendossier eingeschlossen, die im Rahmen des Zulassungsprozesses als zusätzliche Information für die Bewertung des finalen Anwendungsgebietes berücksichtigt wurden. Sie sind im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

* Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

[†] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

[‡] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ wird anhand der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten ALCANZA-Studie quantifiziert. Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden auf der Basis der ITT-Population ausgewertet. Die Analyse der Endpunkte der Kategorie Sicherheit erfolgt in der Sicherheitspopulation. Dieses Vorgehen folgt dem im statistischen Analyseplan (SAP) der ALCANZA-Studie präspezifizierten Verfahren (14).

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der ALCANZA-Studie wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Studienarme adäquat zu beschreiben. Die Parameter umfassen:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Körpergröße
- Ethnie
- ECOG-Performance-Status.

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit von der CTCL-Diagnose (MF, pcALCL) bis zur ersten Dosis
- Krankheitsstadium von MF-Patienten
- TNM-Stadium von pcALCL-Patienten
- mSWAT-Ausgangswerte
- Skindex-29-Ausgangswerte

- Zahl der Vortherapien (gesamt und systemisch)

Die Patientencharakteristika der ALCANZA-Studie sind in Tabelle 4-11, Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 zu finden.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V in § 35 Abs. 1b und der Arzneimittelnutzen-Verordnung (AMNutzV) genannten patientenrelevanten Endpunkt-Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit anhand der Ergebnisse der ALCANZA-Studie verwendet (siehe Tabelle 4-4) (6, 8).

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet D herangezogen werden

Endpunkt-Kategorie	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) Objektive Haut-Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4 Haut) Vollständige Remission (CR) Vollständige Hautremission Zeit bis zum Ansprechen Zeit bis zum Haut-Ansprechen Dauer des Ansprechens (DOR) Dauer des Hautansprechens (DOSR) Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung) Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung) Progressionsfreies Überleben (PFS) Progressionsfreies Haut-Überleben (Haut-PFS) Ereignisfreies Überleben (EFS) Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie Inanspruchnahme medizinischer Leistungen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
Lebensqualität	FACT-G Skindex-29
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, NCI CTCAE Grad 3 oder höher Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fact-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate; VAS: Visuelle Analog-Skala	

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Brentuximab Vedotin ist eine neue Option zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung. Maligne CTCL verlaufen zunächst langsam progredient, im Tumorstadium verursachen sie jedoch erhebliche, den Patienten häufig stark beeinträchtigende und stigmatisierende Hautsymptome und können sich von der Haut, dem primär betroffenen Organ, auf Lymphknoten und innere Organe ausbreiten. Die mediane Überlebenszeit sinkt auf unter 5 Jahre, für das Sézary Syndrom sogar auf ca. 3 Jahre (15, 16). Der natürliche Verlauf der fortgeschrittenen MF lässt sich auch mit aggressiven, toxischen Chemotherapie-Schemata wie z.B. CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) nur kurzfristig aufhalten, die Aggressivität der Tumorerkrankung nimmt zu (17). BV zeigt bei CD30+ CTCL eine hohe antineoplastische Aktivität und wurde auf Basis der Ergebnisse der ALCANZA-Studie von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Indikation „ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ zugelassen (1, 2). Im Folgenden werden die Patientenrelevanz, die Validität und die Operationalisierung der in diesem Nutzendossier präsentierten Endpunkte der ALCANZA-Studie erläutert und diskutiert.

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz: Das Gesamtüberleben ist objektiv definiert und messbar. Diesem Endpunkt kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu. Um Wirksamkeit, Nutzen und Zusatznutzen einer neuen Therapie bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen zu analysieren und zu beurteilen, ist das Gesamtüberleben jedoch aus folgenden Gründen nur bedingt geeignet (18):

- Die Lebenserwartung der meisten Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen ist lediglich mäßig bis gar nicht eingeschränkt und damit oft wesentlich länger als die Dauer klinischer Studien. Das gilt auch für klinische Studien mit längerer Nachbeobachtung (18).
- Die kurzfristige Ereignisrate ist gering, so dass Unterschiede nur bei sehr langer Studiendauer zu detektieren sind.
- Die Effekte patientenindividueller Folgetherapien nach Abschluss der Studie wie z.B. Cross-over zu Brentuximab Vedotin von Patienten mit Therapieversagen (29 von 47 Kontroll-Patienten (62%) in der ALCANZA-Studie) erfolgte, können die Überlebensresultate verschleiern (19). Dies ist insbesondere bei Erkrankungen, bei denen die Patienten eine Vielzahl von Therapielinien durchlaufen, problematisch (18).
- Da die Behandlung von MF/SS in beinahe allen Fällen immer noch palliativ ist, sollte die Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Zentrum der therapeutischen Strategien

stehen und in der klinischen Forschung zusammen mit den Ansprechraten berücksichtigt werden (20).

- Im Rahmen des Scientific Advice zur ALCANZA-Studie stufte die EMA das Gesamtüberleben wegen des sehr langen natürlichen Krankheitsverlaufs als „nicht realistischen Endpunkt“ ein (21).

Aus diesen Gründen wird, wie auch in der vorliegenden klinischen Studie, bei seltenen Erkrankungen mit niedriger Mortalität das Gesamtüberleben nicht als primärer Endpunkt gewählt.

Operationalisierung/Validität: In der ALCANZA-Studie wurde die Mortalität im Rahmen der Sicherheitsdokumentation von den Prüfern als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erhoben (22). Alle Todesfälle wurden unabhängig von der Behandlung mit der Studienmedikation während der gesamten Beobachtungsperiode bis zum Datenschnitt (31. Mai 2016) dokumentiert. Die Auswertung erfolgte post-hoc als Zeit bis zum Ereignis-Analyse in der ITT-Population. Die Erhebung dieses Endpunktes kann als valide betrachtet werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben werden in Tabelle 4-17 präsentiert.

Morbidität

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR4) \geq 4 Monate

Patientenrelevanz: Die Beurteilung des klinischen Ansprechens erfolgte auf Grundlage des objektiven Ansprechens, das u.a. eine ≥ 4 Monate anhaltende Teilremission ($\geq 50\%$) bis hin zur kompletten Rückbildung der unmittelbar patientenrelevanten Hautsymptome (mSWAT-Score) erforderte (22). Patienten ohne Reduktion des mSWAT-Haut-Scores um mindestens die Hälfte galten per definitionem als Non-Responder - auch wenn in bildgebenden Verfahren oder Laborbefunden die Ansprechkriterien für Lymphknoten, innere Organe oder Blut erfüllt waren (22). Da für ein ORR4 immer ein unmittelbar patientenrelevantes Ansprechen der Haut vorliegen musste, beeinträchtigt das Hinzuziehen von bildgebenden Verfahren und von Laborbefunden die Patientenrelevanz des Endpunktes nicht. Die weiteren, aus G-BA-Sicht nur mittelbar patientenrelevanten Komponenten dieses Endpunktes stellen deshalb die Patientenrelevanz insgesamt nicht infrage.

Dieses Vorgehen erfüllt die im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vismodegib (Neubewertung nach Fristablauf) vom G-BA definierten Kriterien für die Anerkennung der objektiven Ansprechrate als patientenrelevanten Endpunkt (23). In den tragenden Gründen der Vismodegib-Bewertung heißt es: „...liegt der Sonderfall vor, dass aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorläsionen und Ulzerationen, die sich z.T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren und zudem mit einer olfaktorischen Komponente einhergehen können, der Endpunkt „objektive Ansprechrate“ (ORR) als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen.“

Die FDA empfiehlt die objektive Ansprechrate ORR (Definition: CR plus PR) ebenfalls als geeigneten Studienendpunkt für Erkrankungen ohne ausreichende therapeutische Möglichkeiten und wenn aufgrund der Behandlung mit der Prüfmedikation eine erhebliche Rückbildung des Tumors erwartet werden kann (24). Die FDA stuft die ORR, wenn sie in dieser Weise definiert ist, darüber hinaus als direktes Maß für die Anti-Tumoraktivität ein.

Die DGHO führt zum Endpunkt Ansprechen (Remission) in der Gesundheitspolitischen Schriftreihe aus: „Die Rückbildung einer Erkrankung ist für Patienten das erste Therapieziel. Sie ist auch Voraussetzung für ein langes progressionsfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben“ (25). Ein ausgeprägtes Ansprechen auf die Behandlung geht mit einer Reduktion oder vollständigen Elimination der Symptome der Erkrankung einher.

Die Bedeutung des Ansprechens für die CTCL-Patienten nimmt mit zunehmender Ansprechdauer zu. Die Anforderung eines mindestens 4 Monate anhaltenden Ansprechens hatte zum Ziel, ein kontinuierliches, daher besonders patientenrelevantes Ansprechen zu erfassen.

Operationalisierung/Validität: Der Anteil der Patienten der ITT-Population mit mindestens vier Monate anhaltendem objektivem Ansprechen (ORR4) gemäß IRF-Beurteilung war der primäre Endpunkt der ALCANZA-Studie (22). Aufgrund der Mindestansprechdauer von 4 Monaten erfasste dieser Endpunkt nur valide, anhaltende Verbesserungen. Das unmittelbar patientenrelevante Haut-Ansprechen (ORR4 exklusiv für die Hautsymptomatik; d.h. mindestens 4 Monate anhaltendes Hautansprechen gemäß Prüfarzt-erhobenem mSWAT) wird ebenfalls analysiert. Zusätzlich werden die objektive Ansprechrate (ORR; keine Mindestansprechdauer) sowie als Sensitivitätsanalysen die ORR6 (mindestens 6 Monate anhaltendes Ansprechen) und die ORR8 (mindestens 8 Monate anhaltendes Ansprechen) dargestellt.

Das Ansprechen wurde, wie von den internationalen Fachgesellschaften empfohlen, mit einem Globalen Response Score (GRS) (Tabelle 4-21), der sich aus den vier Komponenten der CTCL-Stadieneinteilung Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut (TNMB) zusammensetzt, erfasst und durch die unabhängige Review Facility (IRF) ausgewertet (18). Der Prüfarzt beurteilte die Haut und klassifizierte die erhobenen Befunde gemäß mSWAT. Der mSWAT ist ein Untersuchungstool zur arztbasierten Beurteilung von Hautveränderungen bei kutanen Lymphomen. Er erfasst sowohl die Größe der befallenen Hautareale (quantitative Beurteilung) als auch die Art der Hautveränderungen (Patch, Plaque oder Tumor; qualitative Beurteilung). Aus den Befunden wird ein Punktwert errechnet, der von 0-400 reichen kann (weitere Einzelheiten siehe Tabelle 4-20). Die Beurteilung der Komponenten Lymphknoten, innere Organe und Blut erfolgte anhand der Befunde von Histopathologie, Bildgebung und Labor zentral durch die IRF (22). Die GRS-Gesamtbeurteilung wurde von der IRF auf der Basis der dezentralen, Prüfarzt-erhobenen Hautbefunde und der zentralen IRF-Befundungen von Lymphknoten, inneren Organen und Haut durchgeführt.

Wegen der großen unabhängigen Bedeutung der Hautveränderungen für Prognose und Lebensqualität von CTCL-Patienten, d.h. der erheblichen Patientenrelevanz, war für ein

Gesamtansprechen zumindest eine Teilremission der Haut ($\geq 50\%$ Rückgang des mSWAT) erforderlich.

Die Festlegung einer viermonatigen Mindestansprechdauer, die die Berücksichtigung nur vorübergehender, fluktuierender Remissionen vermeidet, übertrifft die Konsensus-Anforderungen der internationalen Fachgesellschaften EORTC, USCL und USCLC (Mindest-Ansprechdauer: 4 Wochen) deutlich (18). Der Endpunkt erfasst die beiden klinisch relevanten Aspekte des Therapieerfolgs, den Anteil der Patienten mit Ansprechen und die Ansprechdauer, mit einer einzigen Messgröße (1). In einem Kommentar zur Publikation der ALCANZA-Studie wurde dieser primäre Endpunkt als besonders stringent hervorgehoben (26). Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrates (ORR4) werden in Tabelle 4-20 präsentiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (CR oder PR)

Patientenrelevanz: Ein schnelles CTCL-Ansprechen bedeutet für den Patienten einen raschen Rückgang der Symptome, insbesondere der Hautveränderungen, deren mindestens 50%ige Rückbildung für ein Ansprechen gefordert wurde. Bereits eine partielle Remission kann für einen Patienten eine dramatische Veränderung der Hautsymptomatik bedeuten (siehe Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3).

Operationalisierung/Validität: Die Zeit bis zum Ansprechen war als die Zeit von der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation des Ansprechens definiert. Der Endpunkt wurde mit derselben Systematik wie das Ansprechen selbst erfasst (siehe Endpunkt ORR4; Tabelle 4-20). Die Komponente Haut beurteilten die Prüfarzte, die anderen Komponenten (Lymphknoten, innere Organe, Blut) sowie den GRS die IRF. Dieses Vorgehen folgt den Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome und ist in der Indikation CTCL etabliert (18, 27). Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Datenschnitt war der 31. Mai 2016.

Zusätzlich wird die Zeit bis zum Ansprechen der unmittelbar patientenrelevanten Hautsymptomatik präsentiert.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Dauer des Ansprechens werden in Tabelle 4-29 präsentiert.

Endpunkt: Vollständige Remission (CR)

Patientenrelevanz: Die vollständige Rückbildung kutaner T-Zell-Lymphome inklusive der Hautsymptome ist unmittelbar patientenrelevant. Die Patienten leiden unter den Hautsymptomen erheblich. Die gut sichtbaren kutanen Manifestationen verursachen häufig

Schmerzen und Pruritus, beeinträchtigen das äußere Erscheinungsbild der Patienten stark. Zudem kommt es häufig zu bakteriellen Superinfektion der Hautveränderungen, eingehend mit starkem Foetor, und können damit erhebliche soziale Stigmatisierungen zur Folge haben. Bereits eine partielle Remission kann einen dramatischen Effekt auf die Hautveränderungen bewirken (Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3), eine komplette Rückbildung der kutanen Symptome stellt für die Patienten einen bedeutsamen Therapieerfolg dar.

Zusätzlich wird die vollständige Hautremission, d.h. die komplette Rückbildung der unmittelbar patientenrelevanten Hautsymptomatik separat dargestellt.

Operationalisierung/Validität: Für eine vollständige Remission war die komplette Rückbildung aller Krankheitsmanifestationen in den vier Komponenten Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut gefordert. Die vollständige Remission wurde, wie von den internationalen Fachgesellschaften empfohlen, mit einem Globalen Response Score (GRS) erfasst, der sich aus den vier Komponenten der CTCL-Stadieneinteilung Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut (TNMB) zusammensetzt (siehe auch Endpunkt ORR4; Tabelle 4-20, Tabelle 4-21) (18, 27). Der Prüfarzt beurteilte die Haut und klassifizierte die erhobenen Befunden gemäß mSWAT, während die Beurteilung der Komponenten Lymphknoten, innere Organe und Blut anhand der Befunde von Histopathologie, Bildgebung und Labor durch die unabhängige Review Facility erfolgte. Ansprechen/Remission gemäß GRS wurde final durch die unabhängige Review Facility festgestellt.

Bei der Analyse der vollständigen Hautremission wurde ausschließlich die vollständige Rückbildung der unmittelbar patientenrelevanten Haut-Komponente erfasst.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Vollständige Remission werden in Tabelle 4-26 präsentiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

Patientenrelevanz: Die Dauer des Ansprechens erlaubt eine Beurteilung der Patientenrelevanz des Ansprechens/Remission. Je länger eine Remission anhält, desto relevanter ist sie für den Patienten (28). Lang anhaltende, dauerhafte Remissionen haben eine sehr hohe Patientenrelevanz.

Operationalisierung/Validität: Die Dauer des Ansprechens war als Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens bis zur Progression (PD) bei Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen definiert. Der Endpunkt wurde mit derselben Systematik wie das Ansprechen selbst erfasst (siehe Endpunkt ORR4; Tabelle 4-20). Die Komponente Haut beurteilten die Prüfarzte, die anderen Komponenten (Lymphknoten, innere Organe, Blut) sowie den GRS die IRF. Dieses Vorgehen folgt den Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome und ist in der Indikation CTCL etabliert (18, 27).

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Datenschnitt war der 31. Mai 2016.

Zusätzlich wird die Dauer des unmittelbar patientenrelevanten Hautansprechens dargestellt.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Dauer des Ansprechens werden in Tabelle 4-33 präsentiert.

Endpunkt: Reduktion der Hautsymptome (Patientenurteil)

Patientenrelevanz: Die Patienten beurteilten ihre Hautsymptomatik mit der Symptom-Domäne des Skindex-29-Fragebogens (29). Die Skindex-29-Symptom-Domäne setzt sich aus sieben Items „meine Haut schmerzt“, „meine Haut brennt oder sticht“, „meine Haut juckt“, „Wasser verschlechtert meinen Hautzustand“, „meine Haut ist gereizt“, „meine Haut ist empfindlich“ und „meine Haut blutet“ zusammen. Der Patient beurteilt die Ausprägung jedes Items mit einem Scoring-System: nie (0); selten (1); manchmal (2); oft (3); immer (4). Alle sieben Punkte erfassen vom Patienten direkt wahrgenommene Symptome und sind deshalb unmittelbar patientenrelevant (30).

Operationalisierung/Validität: Der Skindex-29 ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der krankheitsbedingten Hautsymptomatik.

Der Skindex-29-Fragebogen wurde bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen in Studien untersucht (31). Eine Studie zeigte eine hohe interne Konsistenz der Skindex-29-Skala und Korrelationen zwischen CTCL-Krankheitsstadium und Skindex-29-Gesamtscore sowie zwischen CTCL-Krankheitsstadium und den Scores der drei spezifischen Skindex-29-Domänen (Symptome, Emotionen, Körperfunktionen). Die deutsche Übersetzung des Skindex-29-Fragebogens ist validiert (32). Dargestellt werden die Patienten mit einer MID-Verbesserung der Symptom-Domäne des Skindex-29 in beiden Gruppen sowie die maximale Verbesserung des Skindex-29.

Das Ausfüllen der Skindex-29-Fragebögen durch die Patienten erfolgte zu den jeweiligen Visiten vor Durchführung jeder weiteren Studienaktivität. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Hautsymptome (Patientenbeurteilung) werden in Tabelle 4-37 präsentiert.

Endpunkt: Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)

Patientenrelevanz: Kutane Lymphome manifestieren sich primär in der Haut, sind in der Regel gut sichtbar, verursachen Symptome (Pruritus, Schmerzen) und gehen mit erheblichen, für die Betroffenen sehr unangenehmen, oftmals stigmatisierenden, objektiven Veränderungen des Aussehens, die von Patches (Rötungen) über Plaques bis zu ulzerierenden Tumoren reichen, einher. Zusätzlich kommt es zum Verlust der Integrität des Hautorgans mit Ulzerationen und erhöhter Infektgefahr. Diese Veränderungen nehmen die Patienten selbst als sehr belastend wahr. Reduktionen oder gar eine vollständige Remissionen der Hautsymptome haben eine große Bedeutung für die Patienten und sind unmittelbar patientenrelevant.

Auch der G-BA konstatierte im Beratungsgespräch: „...kann im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Patches und Plaques sowie der knotigen Tumorläsionen ein Ansprechen gegebenenfalls als patientenrelevant erachtet und zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden“ (33).

Operationalisierung/Validität: In der ALCANZA-Studie beurteilten und dokumentierten die Prüfarzte die Hautsymptome standardisiert mit dem mSWAT. Dieses Vorgehen folgt dem aktuellen Konsensus-Statement zu klinischen Endpunkten und Ansprechkriterien für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom, das von der internationalen Gesellschaft für kutane Lymphome (ISCL), dem US-Amerikanischen kutane Lymphome-Konsortium (USCLC) und der Europäischen EORTC Task Force für kutane Lymphome gemeinsam herausgegeben wurde (18). Das Konsensus-Statement definierte Standards für die Beurteilung potentieller Krankheitsmanifestationen in Haut, Lymphknoten, inneren Organen sowie Blut und definierte Endpunkte und Ansprechkriterien für klinische Studien bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom. Der mSWAT kann deshalb als Standard für die Erfassung der Hautveränderungen bei Mycosis fungoides angesehen werden.

Für die Beurteilung der Haut von Patienten mit Mycosis fungoides empfehlen alle im Indikationsbereich weltweit maßgeblichen Fachgesellschaften ausdrücklich primär den mSWAT, der nach Möglichkeit bei einem Patienten immer von demselben Untersucher erhoben werden sollte (18). Der mSWAT ist als Beurteilungsinstrument für kutane Lymphome allgemein anerkannt, etabliert und erfüllt damit die in der IQWiG-Methodik geforderten Kriterien für die Anerkennung komplexer Skalen: „Patientenrelevante Endpunkte können auch mithilfe von (komplexen) Skalen erhoben werden. Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung solcher Endpunkte ist die Verwendung von validierten bzw. etablierten Instrumenten“ (9). Im Rahmen des Scientific Advice wurde der mSWAT auch von der Zulassungsbehörde EMA explizit als „akzeptiertes Instrument zur Erfassung der Hauttumor-Belastung bei kutanen Lymphomen“ bezeichnet (34).

Die Vorgängerversion des mSWAT, der SWAT, wurde bei Patienten mit kutanen Lymphomen (Mycosis fungoides) validiert (35). Dabei zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem Anteil der betroffenen Körperoberfläche und dem SWAT-Wert. SWAT und mSWAT berücksichtigen beide die unterschiedliche Schwere der drei Läsionstypen Patch, Plaque und Tumor mit einem Gewichtungsfaktor. SWAT und mSWAT

verwenden jedoch verschiedene Gewichtungsfaktoren (SWAT: 1, 2, 3; mSWAT 1, 2, 4). Der Gewichtungsfaktor für Tumore wurde für den mSWAT von 3 auf 4 heraufgesetzt, um Haut-Tumore adäquater zu gewichten. Der mSWAT-Maximalwert beträgt 400. Dieser große Skalenbereich ermöglicht die Erfassung auch von kleineren Veränderungen.

Arztbasierte Skalen zur Beurteilung von Hautsymptomen, die von ihrer Systematik her mit dem mSWAT vergleichbar sind, wurden vom G-BA bereits in früheren Verfahren akzeptiert und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. In der Bewertung von Secukinumab in der Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis wurde beispielsweise basierend auf dem PASI (Psoriasis Activity and Severity Index) vom G-BA ein Zusatznutzen abgeleitet (36). In den tragenden Gründen heißt es: „Aus den signifikanten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten Remission (PASI 100) und Response (PASI 75, bzw. PASI 90), welche die Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung abbilden, ergibt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Secukinumab. Die Response gemessen mit Hilfe des PASI 75 sowie PASI 90 zeigt eine deutliche Verbesserung zugunsten des Secukinumab-Arms. Auch bei dem kumulativen Anteil der Patienten, die im Studienverlauf das Ereignis PASI 75 oder 90 beziehungsweise eine Remission (PASI 100) erreicht hatten, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Secukinumab“ (36). In diesem Verfahren wertete der G-BA bereits eine Teilremission (PASI 75 bzw. 90) als Zusatznutzen (37). Im Bewertungsverfahren zu Ixekizumab wurde auch vom IQWiG eine Psoriasis-Teilremission (PASI 75 bzw. 90) ausdrücklich als patientenrelevant anerkannt (38).

In den Tragenden Gründen zum Secukinumab-Beschluss würdigte der G-BA insbesondere die Abbildung der Symptome Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung im PASI (36). Der mSWAT erfasst in vergleichbarer Weise wie der PASI auf der Basis der ärztlichen Beurteilung kutane Symptome wie Patches (Makulae, Rötung), Plaques und Haut-Tumore und transferiert sie in eine Beurteilungs-Arithmetik. Wenn eine Verbesserung dieser vom Arzt erfassten Symptome bereits bei einer benignen Erkrankung die Zuerkennung eines Zusatznutzens rechtfertigt, sollten ähnliche Effekte bei malignen, und damit für den Patienten viel schwerwiegenderen Erkrankungen zumindest in vergleichbarer Weise bei der Zusatznutzen-Bewertung berücksichtigt werden.

Im Konsensus-Statement der CTCL-Fachgesellschaften werden auch mögliche kritische Punkte des mSWAT, wie z.B. ob der Gewichtungsfaktor für Tumore die prognostische Bedeutung von Tumoren ausreichend würdigt, diskutiert (18). Die Dicke der dermalen Infiltration durch Tumore im Vergleich zu Patches bildet der aktuelle Tumor-Gewichtungsfaktor von 4 nach Ansicht der Autoren nur unzureichend ab – die Hautinfiltration der Tumore übertrifft die Infiltration der Patches um weit mehr als das Vierfache. Das Gleiche gilt für das Verhältnis neoplastischer Zellen in Patches versus neoplastische Zellen in Tumoren. Der mSWAT-Gesamtscore unterschätzt deshalb die Bedeutung jeder Veränderung der Größe und Anzahl von Tumoren im Vergleich zu Veränderungen von Patches oder Plaques. Die mögliche Unterschätzung der Effektstärke auf Grund der relativ niedrigen Gewichtung von Tumoren im mSWAT spricht jedoch nicht gegen die Berücksichtigung des mSWAT in dieser Nutzenbewertung. Die Unterschätzung stellt

einen detektierten Effekt nicht infrage, lediglich die Stärke des Effektes ist möglicherweise größer als erfasst.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist die Untersucher-abhängige Variabilität der Klassifikation von Läsionen als Plaque oder Tumor. Deshalb empfiehlt das Konsensus-Statement die Patienten in klinischen Studien immer von demselben Arzt beurteilen zu lassen (18, 33). Zusätzlich empfehlen die Experten, standardisierte Fotos anzufertigen, um das Erscheinungsbild der Haut-Läsionen zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt des Ansprechens/der Progression zu dokumentieren. Das Vorgehen in der ALCANZA-Studie folgte diesen Empfehlungen.

Die Erhebung des Endpunktes Hautsymptome (Arztbeurteilung) erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Hautsymptome (Arztbeurteilung) werden in Tabelle 4-44 präsentiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz: Progressionen kutaner Lymphome sind wegen der guten äußeren Sichtbarkeit der Hautveränderungen unmittelbar patientenrelevant (33). Eine Progredienz der Hautmanifestationen geht mit potentiell vermehrten und stärkeren kutanen Symptomen (Schmerz, Juckreiz etc.) einher, verstärkt die Beeinträchtigungen des Aussehens der Patienten und erhöht die Gefahr sozialer Stigmatisierungen. Progressionen der Komponenten Lymphknoten, innere Organe und/oder Blut haben regelhaft weitere, einschneidende therapeutische Maßnahmen zur Folge, beeinträchtigen die Prognose erheblich und können deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant gelten (15, 39).

Eine ausschließliche Einstufung des PFS als Surrogatparameter für Gesamtüberleben entspricht nicht der klinischen Situation von Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen. Mycosis fungoides und pcALCL sind mit Ausnahme von Spätstadien, die in der Regel erst nach einem jahrelangen, u.U. auch jahrzehntelangen Verlauf erreicht werden, chronische, nicht unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankungen. Das PFS bildet deshalb in erster Linie das Ausmaß der Verzögerung der Entwicklung neuer Tumorlokalisationen oder der Vergrößerung bestehender Manifestationen ab. Wegen des Primats der Haut bei CTCL gilt diese Aussage besonders für die gut sichtbaren und unmittelbar patientenrelevanten Hautsymptome.

Operationalisierung/Validität: Das PFS war als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression (PD) gemäß IRF oder Tod definiert. Das PFS wird innerhalb des Studienzeitraums durch patientenindividuell ausgewählte antineoplastische Folgetherapien nicht beeinflusst und lässt sich verzerrungsfrei erheben. Um das Progressionsrisiko der unmittelbar patientenrelevanten Hautsymptome zu analysieren, wird zusätzlich das progressionsfreie Haut-Überleben (Zeit bis zur Progression der Hautsymptomatik oder Tod) in einer Sensitivitätsanalyse gesondert dargestellt.

Die Erfassung von Progressions-Ereignissen wurde mit derselben validen Methodik wie beim primären Endpunkt ORR4 (siehe Tabelle 4-20) durchgeführt (18, 27). Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch die IRF gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Datenschnitt war der 31. Mai 2016.

Zusätzlich wird das besonders patientenrelevante progressionsfreie Haut-Überleben (Haut-PFS, ausschließliche Betrachtung der Hautveränderungen) gemäß Prüfarzt-Beurteilung dargestellt.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben werden in Tabelle 4-47 präsentiert.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)

Patientenrelevanz: Progressionen, Tod und Behandlungsabbruch, die drei Komponenten des Endpunktes EFS, sind unmittelbar patientenrelevant. Eine Progredienz der Hautmanifestationen geht mit potentiell vermehrten und stärkeren kutanen Symptomen (Schmerz, Juckreiz etc.) einher, verstärkt die Beeinträchtigungen des äußeren Erscheinungsbildes der Patienten und erhöht die Gefahr sozialer Stigmatisierungen. Progressionen der Komponenten Lymphknoten, innere Organe und/oder Blut haben regelhaft weitere, einschneidende therapeutische Maßnahmen zur Folge und können deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant gelten. Wegen des jahrelangen, u. U. auch jahrzehntelangen Verlaufs kutaner Lymphome sollten die in diesem Endpunkt erfassten Ereignisse primär anhand ihrer Bedeutung für Symptomatik und Lebensqualität beurteilt werden.

Dem Überleben kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu. Ein Behandlungsabbruch oder eine Progression bedeutet unabhängig von der Ursache, dass dem Patienten eine Behandlungsoption nicht mehr zu Verfügung steht und er auf eine andere Alternative - sofern verfügbar - mit möglicherweise mehr Nebenwirkungen ausweichen muss.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt war als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen (Progression [PD], Behandlungsabbruch unabhängig vom Grund oder Tod jeder Ursache) gemäß IRF definiert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Progressionsereignisse wurden von der IRF bestätigt.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des ereignisfreien Überlebens werden in Tabelle 4-51 präsentiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)

Patientenrelevanz: Die Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie bedeutet aus Sicht des Patienten, dass die aktuelle Behandlung (d.h. die Studienbehandlung) versagt hat. Die Dauer bis zur nächsten antineoplastischen Therapie ist ein funktionelles und klinisch relevantes Maß für die Effektivität einer CTCL-Therapie (40). Dieser Endpunkt impliziert die Dauerhaftigkeit des Ansprechens und ist besonders bedeutungsvoll bei indolenten CTCL wie Mycosis fungoides, wo Progressionen schleichend verlaufen und nicht nur durch eine

zunehmende, objektiv messbare Tumoraktivität sondern auch durch die symptomatische Entwicklung bedingt sein können. Als systemische Therapielinien nach Brentuximab Vedotin kommen gemäß deutscher S2k Leitlinie Kutane Lymphome für Patienten mit Mycosis fungoides ab Stadium IIB niedrig dosiertes Methotrexat und lokale Radiotherapie für Tumore, Gemcitabin, Doxorubicin, niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (TSEB) sowie Pralatrexat, in den Stadien Stadium III und IVB Alemtuzumab sowie im Stadium IVB auch CHOP-Polychemotherapie, Alemtuzumab, Fludarabin und Cyclophosphamid infrage (41). Bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen stehen, so die Leitlinie, alternativ die in den USA zugelassenen Histondeacetylase-Inhibitoren Vorinostat und Romidepsin sowie der Antimetabolit Pralatrexat zur Verfügung. Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein (41). Viele dieser Therapien sind mit erheblichen Nebenwirkungen bei relativ kurzer Ansprechdauer assoziiert. In einer Australischen Analyse benötigten Patienten mit Mycosis fungoides median 3,9 Monate nach einer Chemotherapie die nächste antineoplastische Therapie (40). Die Vielzahl der eingesetzten wenig wirksamen Therapien sind ein Anzeichen für die problematische Situation der Patienten mit fortgeschrittenen CTCL, demonstrieren die Alternativlosigkeit und können als verzweifelte Versuche eingestuft werden, Patienten mit einer unheilbaren malignen Erkrankung unter Inkaufnahme erheblicher Nebenwirkungen doch noch etwas Linderung zu verschaffen. Bei multifokalem/rezidivierendem pcALCL werden IFN- α , Bexaroten oder Gemcitabin als Zweitlinientherapie empfohlen. Eine Verzögerung der Krankheitsprogression hat deshalb für den Patienten eine hohe Relevanz.

Therapien der ersten Wahl beim Sézary Syndrom sind laut S2k-Leitlinie eine Kombination aus Extrakorporale Photopherese ggf. in Kombination mit PUVA, Interferon- α und/oder Bexaroten oder PUVA in Kombination mit Interferon- α und/oder Bexaroten. Als Therapien der zweiten Wahl werden folgende Wirkstoffe empfohlen: Chlorambucil/Steroid (Winkelmann-Schema), Bexaroten, niedrig dosiertes Methotrexat, TSEB, Alemtuzumab (i.v. oder niedrig dosiert s.c.), pegyliertes, liposomales Doxorubicin, Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin, alloSCT oder Brentuximab Vedotin (41).

Operationalisierung/Validität: Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten weiteren antineoplastischen Therapie oder bis zum letzten Kontakt, bei Patienten, die keine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatten. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie siehe Tabelle 4-54.

Endpunkt: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

Patientenrelevanz: Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen korreliert mit dem Gesundheitszustand des Patienten. Sie ist darüber hinaus wegen der damit verbundenen

Einschränkungen für den Patienten (Zeitverlust, Abwesenheit vom Arbeitsplatz, Fehlen bei sonstigen Aktivitäten) sowie aufgrund der Notwendigkeit u.U. schmerzhaft oder unangenehme medizinische Prozeduren ertragen zu müssen, unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (stationäre Behandlungen, ambulante Behandlungen etc.) wurde während der ALCANZA-Studie strukturiert dokumentiert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen werden in Tabelle 4-58 präsentiert.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Patientenrelevanz: Kutane Lymphome belasten den Patienten und können, insbesondere in späten Stadien zu erheblichen Einschränkungen des Gesundheitszustandes führen. Der Gesundheitszustand hat deshalb eine hohe Patientenrelevanz.

Operationalisierung/Validität: Der Gesundheitszustand wurde in der ALCANZA-Studie mit dem EQ-5D VAS erfasst. Der EQ-5D VAS ist eine senkrechte Skala, auf der Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen und eintragen können. Die Veränderung des Gesundheitszustandes wird anhand der Veränderung des VAS-Scores dargestellt. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden in Tabelle 4-61 präsentiert.

Lebensqualität

Endpunkt: FACT-G

Patientenrelevanz: Der Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire (FACT-G) beurteilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten, die wegen onkologischer Erkrankungen behandelt werden. Gemäß der aktuellen VerfO des G-BA ergibt sich die Patientenrelevanz der Lebensqualität aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 und 2 (9).

Der FACT-G hat sich seit über 20 Jahren in der Onkologie bewährt, da er neben subjektiven Bereichen wie seelisches und physisches Wohlbefinden oder das Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie auch den objektiven Bereich Funktionsfähigkeit umfasst und zudem sehr einfach und mit vertretbarem zeitlichen Aufwand für den Patienten erhoben werden kann. Aufgrund der gut dokumentierten Validierung, vorherigen erfolgreichen Nutzung in klinischen Studien und der Fähigkeit die HRQoL bei allen Malignomen zu messen, wurde dieser patientenrelevante FACT-G Fragebogen für die Erhebung der HRQoL in der ALCANZA-Studie herangezogen und wird als angemessenes Instrument zur Beurteilung der

Lebensqualität bei Patienten mit CTCL gewertet. Der FACT-G wurde vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungs-Verfahren akzeptiert (42).

Operationalisierung/Validität: Das Ausfüllen der FACT-G-Fragebögen durch die Patienten erfolgte zu den jeweiligen Visiten vor Durchführung jeder weiteren Studienaktivität. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Dargestellt werden die Patienten mit MID-Verbesserung für den FACT-G-Gesamt-Score und für die FACT-G-Subdomänen.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung von FACT-G, Lebensqualität werden in Tabelle 4-64 präsentiert.

Endpunkt: Skindex-29

Patientenrelevanz: Der Skindex-29-Fragebogen ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Beurteilung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität durch den Patienten. Gemäß der aktuellen VerFO des G-BA ergibt sich die Patientenrelevanz der Lebensqualität aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 und 2 (9).

Operationalisierung/Validität: Der Skindex-29 umfasst 29 Items, die vom Patienten mit einer fünfstufigen Likert-Skala (nie [0]; selten [1]; manchmal [2]; oft [3]; immer [4]) beurteilt werden. Die 29 Items gliedern sich in die drei Subdomänen Symptome (7 Items), Emotionen (10 Items) und Funktionalität (12 Items). Dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit MID-Verbesserung des Skindex-29-Gesamt-Scores und der Skindex-29-Subdomänen Emotionen und Funktionalität.

Der Skindex-29 wurde in mehreren Studien validiert (32, 43-46). Auch speziell für Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) liegt eine Studie vor (31). Die CTCL-Validierungsstudie zeigte eine hohe interne Konsistenz der Skindex-29-Skala und Korrelationen zwischen CTCL-Krankheitsstadium und Skindex-29-Gesamtscore sowie zwischen CTCL-Krankheitsstadium und den Scores der drei spezifischen Skindex-29-Domänen (Symptome, Emotionen, Körperfunktionen). Die deutsche Übersetzung des Skindex-29-Fragebogens ist ebenfalls validiert (32).

Das Ausfüllen der Skindex-29-Fragebögen durch die Patienten erfolgte zu den jeweiligen Visiten vor Durchführung jeder weiteren Studienaktivität. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Skindex-29 Lebensqualität werden in Tabelle 4-69 präsentiert.

Sicherheit

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Patientenrelevanz: Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist dabei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch diese direkten Einfluss auf den Patienten ausüben und als patientenrelevant betrachtet werden.

Operationalisierung/Validität: Im Rahmen der Sicherheitsdokumentation wurde die Anzahl aller unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, und der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 erfasst. Das Auftreten dieser Ereignisse wurde durch das Studienpersonal oder den Prüfarzt kontinuierlich erfragt oder durch die Studienteilnehmer spontan berichtet. Unerwünschte Ereignisse wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19 kodiert und der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde anhand der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 eingestuft (47). Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse werden in Tabelle 4-72 präsentiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[§] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet^{**} werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität^{††} erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da in den Literaturrecherchen zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ nur eine relevante RCT identifiziert wurde, wurden im vorliegenden Dossier keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den

[§] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

^{**} Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

^{††} Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt ORR4 Sensitivitätsanalysen dargestellt. Diese Analysen untersuchten das Ansprechen für eine längere Mindest-Ansprechdauer (6 Monate [ORR6], 8 Monate [ORR8]). Ziel der Sensitivitätsanalysen war die Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse zum primären Endpunkt ORR4.

Die Methodik der Sensitivitätsanalysen folgt dem Vorgehen bei der Analyse des primären Endpunktes ORR4.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da es sich bei Brentuximab Vedotin um ein Orphan Drug handelt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich^{‡‡}. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“^{§§}, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“^{***} oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“^{†††}, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist^{†††}.

^{‡‡} Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

^{§§} Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

^{***} Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

^{†††} Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

^{†††} B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen^{§§§}.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

In diesem Nutzendossier werden keine indirekten Vergleiche präsentiert.

^{§§§} Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ALCANZA	ja	ja	Rekrutierung und Behandlung abgeschlossen; Nachbeobachtung läuft	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: bis 5 Jahre nach Randomisierung des 1. Patienten	Brentuximab Vedotin Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Prüfarztes

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 entspricht dem Stand 01.11.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Liereaturrecherche vom 18.10.2017 ergab insgesamt 239 Treffer. Nach Ausschluss von 34 Duplikaten wurden die verbleibenden 205 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 204 Publikationen begründet ausgeschlossen.

Es wurde eine relevante Publikation im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert:

Prince et al.; Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017 (1).

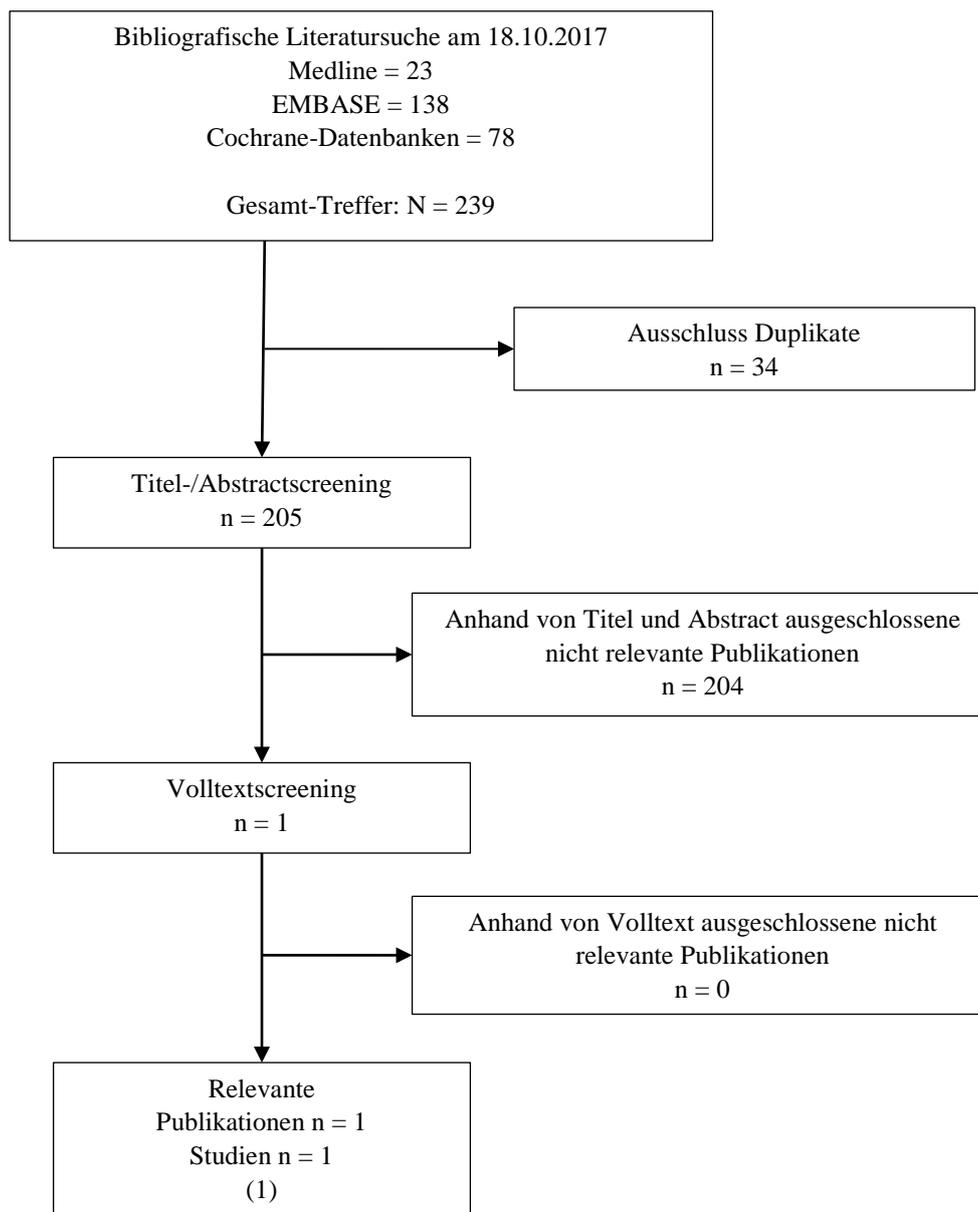


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALCANZA- Studie	ClinicalTrials.gov (48) EU-CTR (49) PharmNet.Bund (50) WHO ICTRP (51)	ja	ja	Rekrutierung und Behandlung abgeschlossen; Nachbeobachtung läuft
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen zu Tabelle 4-7 geben den Stand zum 19.10.2017 wieder.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ALCANZA-Studie	ja	ja	nein	ja (19)	ja ClinicalTrials.gov NCT01578499 (48) EU Clinical Trials Register EUCTR 2010-024215-14 (49) PharmNet.Bund 2010-024215-14 (50) WHO ICTRP NCT01578499 (51)	ja (1)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALCANZA	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigter CD30+ Mycosis fungoides (MF) plus ≥1 systemische Vortherapie oder CD30+ primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) plus ≥ 1 Strahlentherapie oder systemische Vortherapie	Brentuximab Vedotin (n= 66) Nach Maßgabe des Prüfarztes, Bexaroten oder Methotrexat (n= 65)	A priori geplante Studiendauer: 48 Wochen; Nachbeobachtung alle 12 Wochen für 2 Jahre, danach alle 6 Monate. Geplante Studien-Gesamtdauer: 5 Jahre	Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA, 06/2012 – 05/2016 Nachbeobachtung läuft	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR4 durch IRF <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CR, PFS, Veränderung der Skindex-29-Symptomdomäne, DOR, Dauer des Hautansprechens, EFS, EQ-5D-VAS, HRQoL (Skindex-29, FACT-G), TTNT, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, Sicherheit
<p>* Sicherheitspopulation</p> <p>BEX: Bexaroten; BV: Brentuximab Vedotin; CD30: Cluster of Differentiation 30; CR: Vollständige Remission; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimension visuelle Analog-Skala; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; TTNT: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie; IRF: Unabhängige Review Facility; MTX: Methotrexat; MF: Mycosis fungoides; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥4 Monate pcALCL: Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Quellen: CSR (body), CSP Amendment 5, Zusatzanalysen Tabelle T35.1.1.1.1 (19, 22, 52)</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brentuximab Vedotin (BV)	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Prüfarztes)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ALCANZA	BV 1,8 mg/kg KG i.v. über 30 Minuten am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für max. 16 Zyklen	MTX einmal wöchentlich 5-50 mg oral, titriert nach Ansprechen für max. 48 Wochen oder BEX einmal täglich 300 mg/m ² KO/Tag oral für max. 48 Wochen	Alle Patienten waren mindestens einmal systemisch vorbehandelt, pcALCL-Patienten hatten mindestens 1 Radiotherapie erhalten. <u>BEX-Patienten:</u> 7 Tage Vorbehandlung mit Fenofibrat (Dosis: 145-200 mg) Begleitbehandlung mit Thyroxin in niedriger Dosierung
BEX: Bexaroten; BV: Brentuximab Vedotin; KG: Körpergewicht; KO: Körperoberfläche; MTX: Methotrexat; i.v.: intravenös			
Quellen: CSR (body), CSP Amendment 5 (19, 22)			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ALCANZA	
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 64 ^a	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat) N = 64 ^a
Alter, Jahre		
MW (StD)	59,5 (14,0)	56,6 (14,3)
Median	62,0	58,5
Geschlecht, n (%)		
Männlich	33 (52)	37 (58)
Weiblich	31 (48)	27 (42)
Körpergewicht, kg		
MW (StD)	78,1 (17,5)	77,3 (18,5)
Median	77,3	75,5
Körpergröße, cm		
n	63	63
MW (StD)	167,3 (10,7)	169,7 (10,3)
Median	167,0	168,0
Ethnie, n (%)		
Weiß	56 (88)	53 (83)
Schwarz	3 (5)	3 (5)
Asiatisch	1 (2)	5 (8)
Andere	1 (2)	2 (3)
Nicht berichtet	3 (5)	1 (2)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „n“ separat angegeben werden. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; StD: Standardabweichung Quellen: CSR Tabellen 14.1.1.2, 14.1.1.3 (53)		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ALCANZA	
	Brentuximab Vedotin N = 64 ^a	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat) N = 64 ^a
Zeit von der CTCL-Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate) ^b		
n	64	61
MW (StD)	75,3 (118,7)	62,2 (65,1)
Median	42,2	37,0
Krankheitsstadium ^c (MF-Patienten), n (%)		
n	48	49
IA	4 (8)	1 (2)
IB	6 (13)	12 (24)
IIA	5 (10)	5 (10)
IIB	19 (40)	19 (39)
IIIA	4 (8)	2 (4)
IIIB	0	0
IVA ₁	0	1 (2)
IVA ₂	2 (4)	8 (16)
IVB	7 (15)	0
Nicht bekannt	1 (2)	1 (2)
Knochenmarkbeteiligung	2 (3)	2 (3)
TNM-Stadium ^c (pcALCL-Patienten), n	16	15
Haut		
T1	1 (6)	4 (27)
T2	3 (19)	5 (33)
T3	12 (75)	6 (40)
Lymphknoten		
N0	10 (63)	11 (73)
N1	2 (13)	1 (7)
N2	2 (13)	1 (7)
N3	2 (13)	2 (13)
Innere Organe		
M0	12 (75)	14 (93)
M1	4 (25)	1 (7)
mSWAT		
MW (StD)	36,9 (32,3)	49,3 (42,1)
Median	24,3	31,8
Skindex-29, Gesamt-Score, n	61	57
MW (StD)	49,8 (22,0)	47,9 (20,0)
Median	52,4	47,5
Skindex-29, Symptom-Domäne, n	61	57
MW (StD)	57,47 (23,37)	55,10 (21,10)
Median	57,14	53,57

Studie	ALCANZA	
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 64 ^a	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat) N = 64 ^a
<p>^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „n“ separat angegeben werden.</p> <p>^b Bei zu Bexaroten randomisierten Patienten wurde der Tag der ersten Fenofibrat-Einnahme als Tag der ersten Dosis gewertet.</p> <p>^c Gemäß dezentraler Befundung durch die Zentren</p> <p>CTCL: kutanes T-Zell-Lymphom; ITT: Intention to treat; MF: Mycosis fungoides; MW: Mittelwert; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; StD: Standardabweichung</p> <p>Quellen: CSR Tabelle 14.1.1.3; Zusatzanalysen Tabelle t35.1.1.1.1 (52, 53)</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), vorausgegangene Krebs-spezifische Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ALCANZA	
	Brentuximab Vedotin N = 64 ^a	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat) N = 64 ^a
Zahl der Vortherapien		
Vortherapien, gesamt		
MW (StD)	4,8 (3,3)	4,3 (2,8)
Median	4,0	3,5
Haut-bezogene Vortherapien		
MW (StD)	1,7 (1,4)	1,8 (1,79)
Median	1,0	1,0
Systemische Vortherapien		
MW (StD)	3,1 (2,8)	2,4 (1,7)
Median	2,0	2,0
Art der Vortherapien, n (%)		
Hautbezogene Vortherapien	52 (83)	51 (80)
Topische Steroide	7 (11)	14 (22)
Topische Retinoide	1 (2)	0
Topische Chemotherapie	3 (5)	2 (3)
Radiotherapie	40 (63)	41 (64)
Phototherapie	32 (51)	29 (45)
Andere	2 (3)	0
Systemische Vortherapien, n (%) ^b	63 (100)	64 (100)
Bexaroten	26 (41)	22 (34)
Chemotherapie	45 (71)	45 (70)
Methotrexat	26 (41)	25 (39)
Andere	30 (48)	32 (50)
Nicht topische Retinoide	5 (8)	4 (6)
Photopherese	3 (5)	4 (6)
Denileukin diftitox	0	1 (2)
Immuntherapie	26 (41)	29 (45)
HDACi	13 (21)	13 (20)
Andere	18 (29)	13 (20)
Vorausgegangener operativer Eingriff n, (%)		
Ja	3 (5)	6 (9)
Nein	61 (95)	58 (91)
Vorausgegangene SCT, n (%)		
Ja	3 (5)	1 (2)
Nein	61 (95)	63 (98)
Transplantations-Typ, n (%)		
Allogen	1 (33)	1 (100)
Autolog	2 (67)	1 (100)
^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „n“ separat angegeben werden.		
^b Die Prozentsätze basieren auf der Zahl der Patienten mit vorliegenden Werten in der ITT-Population mit		

Studie	ALCANZA	
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 64 ^a	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat) N = 64 ^a
vorausgegangener systemischer/hautbezogener Therapie/Radiotherapie/SCT in jeder Spalte. HDACi: Histon-Deacetylase-Inhibitor; MW: Mittelwert; SCT: Stammzelltransplantation; StD: Standardabweichung Quellen: CSR Tabelle 14.1.1.4 (53)		

Demografie

Die demografischen Charakteristika der ITT-Patienten waren in Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar (siehe Tabelle 4-11). Das durchschnittliche Alter betrug 59,5 Jahre (Brentuximab Vedotin) bzw. 56,6 Jahre (Kontrolle), das mediane Alter 62,0 Jahre bzw. 58,5 Jahre). 48 % bzw. 42 % der Patienten waren weiblich, das mittlere Körpergewicht betrug 78,1 kg (Median: 77,3 kg) bzw. 77,3 kg (Median: 75,5 kg), die mittlere Körpergröße 167,3 cm (Median: 167,0 cm) bzw. 169,7 cm (Median: 168,0 cm), mehr als 80 % der Patienten beider Gruppen waren Weiße. 67 % bzw. 72 % der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 (ECOG PS 1: 28 % bzw. 25 %). Der ECOG-Performance-Status von 3 (5 %) bzw. 2 (3 %) Patienten betrug 2.

Krankheitsheitsspezifische Charakteristika

48 Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, und 49 Kontroll-Patienten hatten eine Mycosis fungoides-Diagnose. 15 (31 %) Brentuximab Vedotin-Patienten waren in einem frühen MF-Stadium (IA: 4 [8 %]; IB: 6 [13 %]; IIA: 5 [10 %]). In der Kontrollgruppe wurden 18 (37 %) Patienten in ein frühes MF-Stadium eingestuft (IA: 1 [2 %]; IB: 12 [24 %]; IIA: 5, [10 %]).

Brentuximab Vedotin-Patienten mit MF waren tendenziell kränker als MF-Patienten der Kontrollgruppe: 67 % (32 von 48) der Brentuximab Vedotin- bzw. 61 % (30 von 49) der Kontrollpatienten waren in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IIB oder höher). Jeweils 19 (40 % bzw. 39 %) Patienten beider Gruppen waren im Stadium IIB. Im Stadium IIIA waren 4 (8 %) bzw. 2 (4 %), im Stadium IVA₁ 0 bzw. 1 (2 %) Patient, im Stadium IVA₂ 2 (4 %) bzw. 8 (16 %) Patienten und im Stadium IVB 7 (15 %) bzw. 0 Patienten.

Bei 16 Patienten der Brentuximab Vedotin- und 15 Patienten der Kontrollgruppe waren an pcALCL erkrankt. Die Erkrankung von 9 der 16 Brentuximab Vedotin-Patienten betraf ausschließlich die Haut, 7 Patienten hatten zusätzlich extrakutane Manifestationen. In der Kontrollgruppe wiesen 11 Patienten ausschließlich Hautbefunde auf, 4 Patienten präsentierten zusätzlich extrakutane Manifestationen. Mit N3 klassifizierte Lymphknoten hatten in beiden Gruppen jeweils 2 (13 %) Patienten. Beteiligungen innerer Organe wurden bei 4 (25 %) Brentuximab Vedotin-Patienten und einem Patienten (7 %) Patienten der Kontrollgruppe diagnostiziert.

Eine Knochenmarkbeteiligung lag in beiden Gruppen bei jeweils 2 (3 %) Patienten vor.

mSWAT/Skindex-29

Der mittlere mSWAT-Ausgangswert betrug in der Brentuximab Vedotin-Gruppe 36,9 (Median: 24,3) und in der Kontrollgruppe 49,3 (Median: 31,8). Der mittlere Skindex-29 Gesamtscore betrug zu Baseline 49,8 (Median: 52,4) bzw. 47,9 (Median: 47,5). Die mittleren Ausgangswerte der Skindex-29 Symptomdomäne betrugen 57,47 (Median: 57,14) bzw. 55,10 (Median: 53,57).

Vortherapien

Die Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe hatten vor Studienbeginn durchschnittlich 4,8 (Median: 4,0), die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich 4,3 (Median: 4,0) Vortherapien erhalten (Tabelle 4-13). Die durchschnittliche Zahl auf die Haut gerichteter Vortherapien betrug mit Brentuximab Vedotin 1,7 (Median: 1,0) und mit der Kontrolltherapie 1,8 (Median: 1,0). Brentuximab Vedotin-Patienten erhielten durchschnittlich 3,1 systemische Vortherapien (Median: 2,0), Kontrollpatienten 2,4 (Median: 2,0). Lediglich ein Patient hatte keine systemische Vortherapie erhalten (ein pcALCL-Patient aus der Brentuximab Vedotin-Gruppe).

Häufigste auf die Haut gerichtete Vortherapien waren Radiotherapie (BV: 40 Patienten; Kontrollgruppe: 41 Patienten), Phototherapie (BV: 32 Patienten; Kontrollgruppe: 29 Patienten) und topische Steroide (BV: 7 Patienten, Kontrollgruppe: 14 Patienten). Häufigste systemische Vortherapien waren Chemotherapie inkl. Methotrexat (jeweils 45 Patienten in beiden Behandlungsgruppen), Immuntherapien (BV: 26 Patienten; Kontrollgruppe: 29 Patienten), Bexaroten (BV: 26 Patienten; Kontrollgruppe: 22 Patienten) und Histon-Deacetylase-Inhibitoren (BV: 13 Patienten; Kontrollgruppe: 13 Patienten). Methotrexat hatten 26 Brentuximab Vedotin- und 25 Kontrollpatienten als Vortherapie erhalten.

Operative Eingriffe wegen des CTCL waren bei 3 (5 %) Brentuximab Vedotin-Patienten und 6 (9 %) Kontrollpatienten erfolgt. 3 (5 %) bzw. 1 (2 %) hatten bereits vor Studieneinschluss eine Stammzelltransplantation erhalten.

Zielpopulation

Die ITT-Population der ALCANZA-Studie stellt gleichzeitig die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung dar. Mit einer Ausnahme erfüllen alle Patienten der ITT-Population die Anforderung der Zulassungsindikation (Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung) (2). Dieser eine Patient (Brentuximab Vedotin-Patient mit Diagnose pcALCL) wurde nicht systemisch vorbehandelt. Das entspricht einem Anteil von weniger als einem Prozent nicht zulassungskonform behandelter Patienten und liegt deutlich unter dem entsprechend der Allgemeinen Methoden des IGWiG zulässigen Anteil von 20 % (9).

Drei randomisierte Patienten (All enrolled population [AEP], N=131) wurden in Übereinstimmung mit Punkt 5.2.1 der ICH-E9-Richtlinie der EMA aus der Gesamt-Population ausgeschlossen, da sie die Anforderung „CD30-Positivität gemäß Ventana CD30 (Ber-H2)-Test“ nicht erfüllten (54). Diese Anforderung entspricht ebenfalls der Zulassung von Brentuximab Vedotin in der hier betrachteten Indikation CD30+ kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) (19). Zum ITT-Full Analysis Set (ITT-Population, ITT) gehören somit 128 Patienten. Im Folgenden wird von ITT gesprochen.

Aus der Sicherheitspopulation wurden drei Patienten (alle waren zur Kontrolltherapie randomisiert worden) ausgeschlossen. Der Ausschluss dieser Patienten erfolgte, weil sie keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Auswertungspopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALCANZA	BV n=66 N (%)	MTX/BEX n=65 N (%)	BEX n=38 N (%)	MTX n=27 N (%)	Gesamt n=131 N (%)
All Enrolled Population (AEP)	66 (100)	65 (100)	38 (100)	27 (100)	131 (100)
Intention-to-treat-Population (ITT)	64 (97)	64 (98)	38 (100)	26 (96)	128 (98)
Sicherheits-Population	66 (100)	62 (95)	37 (97)	25 (93)	128 (98)
BEX: Bexaroten; BV: Brentuximab Vedotin; MTX: Methotrexat; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie Quelle: CSR Tabelle 14.1.1.1 (53)					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die ALCANZA-Zulassungsstudie herangezogen (1, 2).

Studiendesign

Die ALCANZA-Studie war eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, die bei erwachsenen Patienten mit histologisch bestätigter CD30-positiver Mycosis fungoides (MF) oder primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) und mindestens einer systemischen Vortherapie (bei pcALCL-Patienten qualifizierte auch eine vorangegangene Strahlentherapie zur Studienteilnahme) Brentuximab Vedotin mit einer Kontrolltherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztrztes (Bexaroten oder Methotrexat) verglichen (Tabelle 4-9) (22). Die ALCANZA-Studie wurde in Australien, Belgien, Brasilien,

Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, der Schweiz, Spanien, dem Vereinigten Königreich und den USA durchgeführt (52).

Patientenpopulation

Eingeschlossen wurden männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre mit den Diagnosen Mycosis fungoides (MF) oder primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL) und einer CD30-Expression ≥ 10 %. Patienten mit pcALCL mussten eine vorangegangene Radio- oder systemische Therapie, Patienten mit MF eine vorangegangene systemische Therapie aufweisen. Der ECOG-Performance-Status betrug ≤ 2 . Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Anamnese eines systemischen ALCL, anderen NHL mit Ausnahme von Lymphomatoider Papulose (LyP) sowie bei Vorliegen eines Sézary Syndrom oder Blutbeteiligung im Stadium B2. Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der ALCANZA-Studie findet sich im Anhang 4-E.

Intervention

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin erfolgte in bis zu 16 dreiwöchigen Zyklen, wobei jeweils am Tag 1 dieser Zyklen 1,8 mg/kg Körpergewicht Brentuximab Vedotin intravenös als 30-minütige Kurzinfusion appliziert wurden (Tabelle 4-10).

Vergleichstherapie

Die Kontrolltherapie mit Methotrexat erfolgte in einer Dosis von 5-50 mg einmal wöchentlich oral für maximal 48 Wochen. Bexaroten wurde in einer täglichen Dosis von 300 mg/m² Körperoberfläche oral für maximal 48 Wochen verabreicht. Im Falle einer Progression wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet. Weitere Details zur Gabe der Studienmedikamente (Dosisreduktion, Verschiebung der Gabe etc.) werden im Anhang 4-E dargestellt.

Dauer der Studie

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurde bis zu maximal 16 Zyklen (entspricht etwa einem Jahr) oder dem Auftreten einer Krankheitsprogression verabreicht. Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden die Patienten nachbeobachtet (alle 12 Wochen für minimal 24 Monate, danach alle 6 Monate). Als Gesamtstudiendauer waren 5 Jahre vorgesehen.

Analysezeitraum

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt am 31.05.2016. Auf diesen Daten basierte der klinische Studienreport (CSR) der ALCANZA-Studie.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der ALCANZA-Studie war die Objektive Ansprechrage ≥ 4 Monate

erfasst durch eine Independent Review Facility (IRF). Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die eine komplette Remission erreichten, das progressionsfreie Überleben, Veränderungen des Skindex-29-Symptomdomäne, unerwünschte Ereignisse (alle UE, schwere UE, SUE), die Dauer des Ansprechens, die Dauer des Hautansprechens, das ereignisfreie Überleben, die Blutkonzentrationen von Brentuximab Vedotin und MMAE, immunogenetische Untersuchungen, sowie die Lebensqualität gemäß Skindex-29- und FACT-G-Fragebögen.

Zudem wurden die explorativen Endpunkte qualitative und quantitative CD30-Expression vor und nach Brentuximab Vedotin-Behandlung, Serum-Konzentration pharmakodynamischer Marker wie lösliche CD30-Rezeptoren, Präsenz oder Abwesenheit von Gen- oder Protein-Variationen, die mit dem CTCL oder mit dem Brentuximab Vedotin-Wirkmechanismus assoziiert sind, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und die Lebensqualität gemäß EQ-5D für ökonomische Analysen erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Für die Übertragbarkeit der ALCANZA-Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen die demografischen Charakteristika der Studienpopulation (mehr als 80 % der Patienten waren Kaukasier), der beträchtliche Anteil von Patienten aus der Europäischen Union (n=68; 52 %) und Europa (n=74; 56 %), die aktive Beteiligung deutscher Prüfzentren (2 deutsche Zentren schlossen 5 Patienten ein) sowie die Durchführung entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards für die Behandlung von MF/pcALCL-Patienten (19, 20, 27, 52, 55). Da sich die führenden deutschen CTCL-Experten an der Entwicklung dieser Standards beteiligten und die deutschen Erfahrungen berücksichtigt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die internationalen Standards auch dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme ausgegangen.

Sowohl die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie Kutane Lymphome als auch die Vorgängerversion empfehlen Brentuximab Vedotin im Vorgriff auf die zu erwartende Zulassung für die Indikation CTCL (41, 55). Die in der Studie verwendeten Vergleichstherapien (Bexaroten oder Methotrexat jeweils oral nach Maßgabe des Arztes) werden in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie Kutane Lymphome als auch in der Vorversion für die systemische Behandlung von Patienten mit Mycosis fungoides oder pcALCL explizit empfohlen und entsprechen deshalb dem deutschen Versorgungsstandard (41, 55). Die Applikation dieser Arzneimittel in oraler Form bei CTCL-Patienten spiegelt ebenfalls den deutschen Versorgungsstandard wieder.

Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der ALCANZA-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALCANZA	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ALCANZA-Studie war eine aktiv kontrollierte, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IWRS/IVRS durchgeführt.

Eine Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten erfolgte nicht. In der Kontrollgruppe wählte der Arzt eine Therapie zwischen Bexaroten oder Methotrexat aus. Dabei sollte der Patient nach Möglichkeit eine bisher noch nicht verabreichte Behandlungsoption erhalten. Diese Empfehlung berücksichtigte, dass die in die Studie aufgenommenen Patienten stark vorbehandelt waren und sollte vermeiden, dass Patienten im Rahmen der Studie erneut mit Methotrexat bzw. Bexaroten behandelt wurden, wenn die jeweilige Medikation in einer früheren Therapielinie bereits versagt hatte. Dieses Vorgehen vermied, dass Patienten der Kontrollgruppe eine Behandlung mit vorhersehbarer Therapieversagen erhielten, was bei einer eindeutigen Festlegung der Vergleichstherapie nicht hätte ausgeschlossen werden können.

Trotz der adäquaten Randomisierung, der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung, der Beobachtungsdauer und der objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs unter Einschluss einer IRF wird das Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns und der Festlegung der Kontrolltherapie durch den Arzt als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Studie	ALCANZA
Mortalität	
– Gesamtüberleben*	ja
Morbidität	
– Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)	ja
– Objektive Haut-Ansprechrate ≥ 4 Monate (Haut-ORR4)	ja
– Vollständige Remission (CR)	ja
– Vollständige Hautremission	ja
– Zeit bis zum Ansprechen	ja
– Zeit bis zum Hautansprechen	ja
– Dauer des Ansprechens (DOR)	ja
– Dauer des Hautansprechens	ja
– Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung)	ja
– Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung)	ja
– Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
– Progressionsfreies Haut-Überleben (Haut-PFS)	ja
– Ereignisfreies Überleben (EFS)	ja
– Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)	ja
– Inanspruchnahme medizinischer Leistungen	ja
– EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
– FACT-G, Lebensqualität	ja
– Skindex-29, Lebensqualität	ja
Sicherheit	
– Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
* Wurde als Sicherheitsendpunkt erhoben	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA-Studie	<p>Alle Todesfälle wurden unabhängig von der Ursache bis zum Ausscheiden des Patienten aus der Studie oder bis zum Stichtag für die Datenanalyse (einschließlich der Nachbeobachtungsperiode) im Rahmen der Sicherheitsdokumentation erfasst und als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet. Die Kaplan-Meier-Analyse wurde als post-hoc-Analyse durchgeführt.</p> <p>Das Gesamtüberleben wird als Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausgangs-Diagnose [MF oder pcALCL]) sowie als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte post-hoc in der ITT-Population. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Das Gesamtüberleben stellt zwar einen objektiven, vom

Betrachter unabhängigen Endpunkt dar, wurde jedoch lediglich post-hoc in der ITT-Population analysiert.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin				Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)				Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Ein-Jahres- überleben KM % [95 %-KI]	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Ein-Jahres- überleben KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Gesamt- überleben	64	15 (23,4)	20,8 [14,3; NE]	90,3 [79,7; 95,5]	64	14 (21,9)	21,1 [6,0; NE]	76,1 [62,4; 85,4]	0,89 [0,43; 1,84]	0,742
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 14.3.1.7 (52)										

Das Gesamtüberleben von Patienten war unter Brentuximab Vedotin tendenziell besser als unter der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Prüfarztes). Die Hazard Ratio betrug 0,89 [95 %-KI: 0,43; 1,84]; p=0,742. Die Ein-Jahresüberlebensrate betrug mit Brentuximab Vedotin 90,3 % [95 %-KI: 79,7; 95,5] im Vergleich zu 76,1 % [95 %-KI: 0,43; 1,84] mit der Kontrolltherapie.

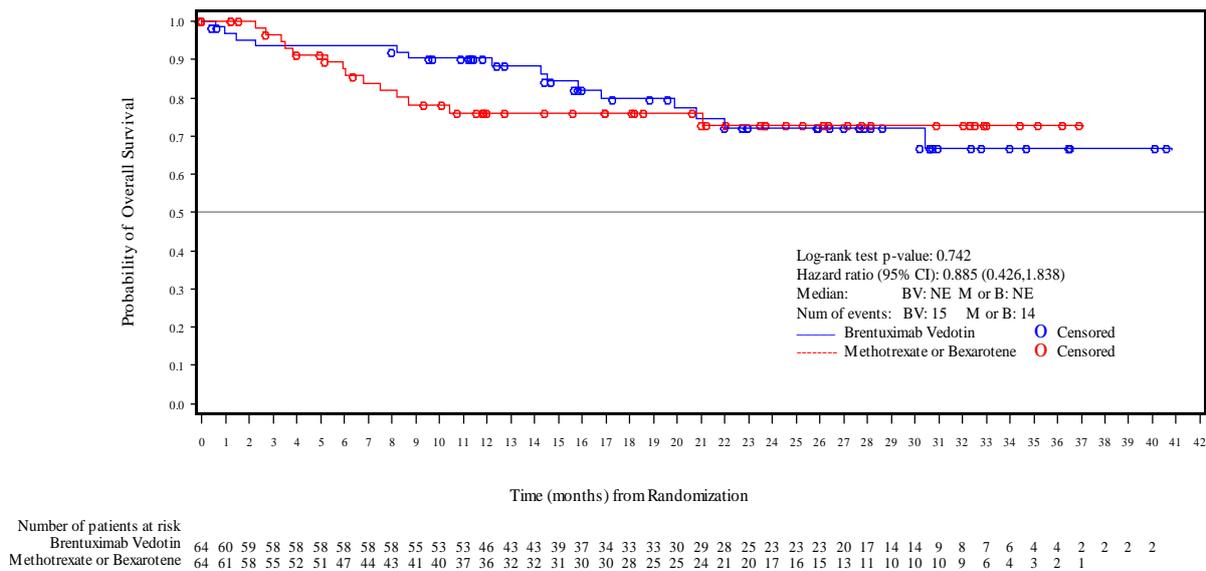


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der ALCANZA-Studie

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 14.3.2.5 (52)

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Abbildung 5 dargestellt. Die Kurven der beiden Behandlungsgruppen trennen sich ab dem 5. Monat. Der Unterschied nimmt bis zum 11. Behandlungsmonat zu und zwischen 5. und 18. Behandlungsmonat zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin. Anschließend überlappen sich die Kurven der beiden Behandlungsgruppen bis etwa zum 30. Monat. Der leichte Vorteil der Kontrollgruppe ab dem 30. Behandlungsmonat ist aufgrund der geringen Patientenzahl unter Risiko in dieser fortgeschrittenen Studienphase nicht bewertbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT**4.3.1.3.1.2.1 Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der ALCANZA-Studie war der Anteil der Patienten der ITT-Population mit mindestens vier Monate anhaltendem objektivem Ansprechen (ORR4) gemäß IRF-Beurteilung (objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate [ORR4]).</p> <p>Das Ansprechen wurde mit einem globalen Ansprech-Score (GRS) bestimmt, der sich an der allgemein akzeptierten TNMB-Stadieneinteilung orientierte. Haut (modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool [mSWAT]), Lymphknoten (CT-Aufnahmen), innere Organe (CT-Aufnahmen) und Blut (zirkulierende Sézary-Zellen) wurden kombiniert beurteilt (18) (Tabelle 4-21). Dieses Vorgehen entspricht den Konsensus-Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome und für maligne Lymphome (18, 27, 56).</p> <p>Wegen des Vorrangs der Haut bei CTLC musste jeder Patient mit objektivem Ansprechen mindestens ein Teilansprechen der Haut aufweisen. Das Ansprechen auf die Therapie (CR, PR, SD, PD, Rezidiv) wurde kontinuierlich erfasst.</p> <p>Die Beurteilung der Haut erfolgte dezentral durch die Prüfarzte. Die Ergebnisse bildgebender Verfahren und die Laboruntersuchungen beurteilte die IRF zentral.</p> <p><u>Globaler Response Score (GRS)</u></p> <p>Die IRF bestimmte den GRS für alle Patienten am Ende eines jeden Zyklus (Zyklustage 16-21 oder vor Applikation der Dosis am Tag 1 des folgenden Zyklus), bei EoT und dann für minimal 24 Monate alle 12 Wochen und danach alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Studienende. Die zentrale GRS-Erhebung basierte auf dem Hautansprechen gemäß dezentraler Prüfarztbeurteilung im jeweiligen Zyklus (siehe Bewertung der Haut nach mSWAT) sowie den aktuellsten zentralen (IRF-) Befunden von Lymphknoten, inneren Organen und Blut (CT, Sézary-Zellen) vor oder zum Zeitpunkt der GRS-Erhebung. Weitere, nicht geplante GRS-Bestimmungen erfolgten nach Veränderungen des Hautansprechens oder zum Zeitpunkt einer CT-Untersuchung.</p> <p>Kriterien zur Bestimmung des Globalen Ansprechwertes (GRS): Der GRS wurde vom IRF anhand der Auswertungen zur Krankheitslast in den Morbiditätsdimensionen Beteiligung der Haut, Beteiligung der Lymphknoten, Beteiligung des Blutes und Beteiligung der inneren Organe bestimmt. Der GRS konnte die Werte Komplettes Ansprechen (CR), Partielles Ansprechen (PR), Stabile Erkrankung (SD), Progress der Erkrankung (PD) oder Rückfall annehmen. Tabelle 4-21 zeigt das Schema zur Bestimmung des GRS.</p>

Tabelle 4-21: Definition des GRS

Globaler Ansprechwert	Definition	Haut	Lymphknoten	Blut	Innere Organe
Komplettes Ansprechen (CR)	Komplettes Verschwinden aller klinischen Anzeichen der Erkrankung	CR	Alle Komponenten mit CR/keine Beteiligung		
Partielles Ansprechen (PR)	Rückgang der messbaren Erkrankung	CR	Nicht alle Komponenten mit CR/nicht beteiligt; kein Komponente mit Progress		
		PR	Keine Komponente mit Progress; bei Baseline-Beteiligung wenigstens eine Komponente mit CR oder PR		
Stabile Erkrankung (SD)	Kriterien für CR, PR und PD nicht erfüllt	PR	Keine Komponente mit Progress; keine zu Baseline beteiligte Komponente mit CR oder PR		
		SD	CR/keine Beteiligung, PR oder SD in allen Komponente, keine Komponente mit PD		
Progression (PD)	Progress der Erkrankung	Krankheitsprogress einer Komponente			
Rückfall	Wiederauftreten der Erkrankung bei vorherigem CR	Rückfall einer Komponente			
Patienten mit einer geringen Tumorbelastung im Blut, die eine PR in der Haut erreichten und eine stabile Blutbelastung aufwiesen, werden als PR im Globalen Ansprechwert klassifiziert (22). Quellen: Olsen 2011, CSR (body), CSP Amendment 5 (table 7-6) (18, 19, 22)					

Bewertung der Haut nach mSWAT

Die Beurteilung der kutanen Krankheitslast von CTCL-Patienten beruht auf der Bewertung der Intensität der Hauterscheinungen sowie der Fläche der betroffenen Areale. Der mSWAT berücksichtigt beides, indem ein Gesamt-Punktwert gebildet wird, in den sowohl die Größe der befallenen Hautareale als auch eine Gewichtung nach Befallsintensität eingeht. Die Verwendung des mSWAT entspricht seit einigen Jahren dem in klinischen Studien verwendeten Standard und erlaubt die Erhebung konsistenter und vergleichbarer Daten. Der mSWAT ist darüber hinaus ein gängiges Instrument zur Bewertung der CTCL-Hautveränderung in der täglichen klinischen Praxis.

Haut-Befundungen gemäß mSWAT gingen in der Erhebung folgender Endpunkte ein: objektive Ansprechrare ≥ 4 Monate, objektive Haut-Ansprechrare ≥ 4 Monate, vollständige Remission, vollständige Haut-Remission, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum Hautansprechen, Dauer des Ansprechens, Dauer des Haut-Ansprechens, Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung), progressionsfreies Überleben, progressionsfreies Haut-Überleben und ereignisfreies Überleben.

Der mSWAT wurde während der ALCANZA-Studie dezentral in den Prüfcentren bei jedem einzelnen Patienten nach Möglichkeit immer durch denselben Arzt entsprechend der Konsensus-Empfehlungen von Olsen et al. 2011 erhoben (18, 33). Das Hautansprechen beurteilten die Prüfarzte mit dem mSWAT zu folgenden Zeitpunkten: Screening, 1. Tag von Zyklus 1 vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation, am Ende eines jeden Zyklus, 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Prüfmedikation (EoT) und bei jeder Nachbeobachtungsuntersuchung nach Beendigung der Studienbehandlung. Bioptisch untersuchte Hautläsionen und Ganzkörper-Fotografien einschließlich Fotos von Kopf, Rumpf, Beinen, Vorderseite, Rücken und Seiten wurden zu diesen Zeitpunkten angefertigt und beurteilt.

Um den mSWAT zu berechnen, wurde der Anteil der erkrankten Hautareale (in % der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert (Abbildung 6). Der mSWAT-Maximalwert beträgt 400.

Definitionen (18)

- Makula/Patch: Läsion jeder Größe ohne Verhärtung oder signifikante Erhöhung

gegenüber der umgebenden nicht involvierten Haut mit oder ohne Poikilodermie

- Plaque: erhöhte oder verhärtete Läsion jeder Größe; Verkrustung, Ulzeration oder Poikilodermie können vorliegen
- Tumor: solide oder noduläre Läsion mit Durchmesser ≥ 1 cm plus Nachweis tiefer Infiltration in die Haut und/oder vertikales Wachstum

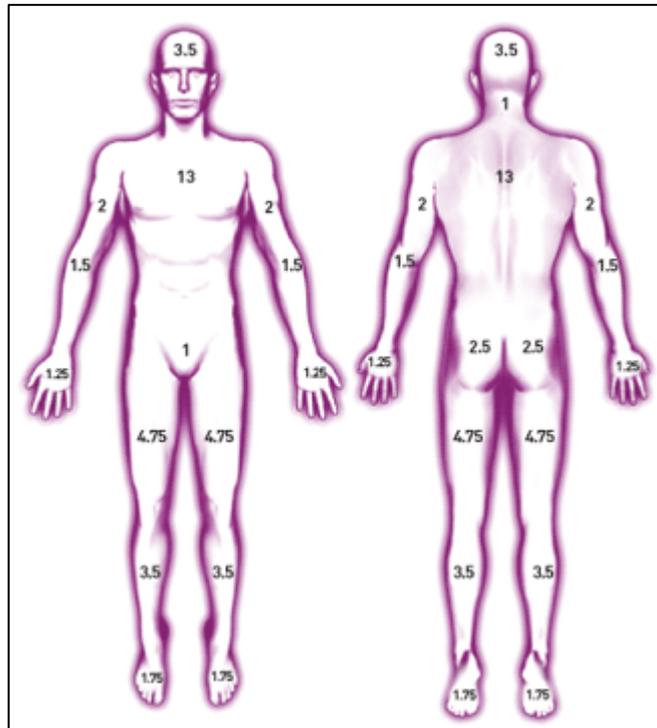


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der 12 wichtigsten Körperregionen an der Gesamtkörperoberfläche für die Bestimmung der kutanen Krankheitsbelastung mit dem mSWAT

Referenz: modifiziert nach Millennium Pharmaceuticals Inc 2014; Stevens SR 2002 (22, 35).

Für jede der 12 Regionen wird das Ausmaß der Hautläsionen bestimmt (35). Die Handfläche des Patienten dient als Maß für den prozentualen Anteil an der Körperoberfläche: Die Handfläche mit 4 Fingern und Daumen ab dem Handgelenk entspricht etwa 1 % der Gesamtkörperoberfläche.

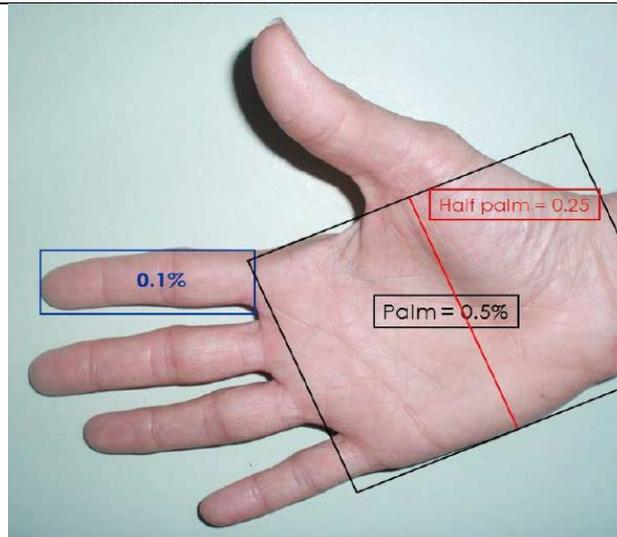


Abbildung 7: Palmares Verfahren zur Messung des Anteils an der Körperoberfläche
Referenz: modifiziert nach Scarisbrick 2013 (57)

Ansprechkriterien für Haut (18, 27)

- Vollständige Remission (CR): 100 %ige Rückbildung aller Hautläsionen
- Teilremission (PR): Rückbildung der Hautläsionen um 50-99 %, keine neuen Tumore bei Patienten ohne Tumor zu Baseline (MF), keine neuen Tumore (pcALCL).
- Stabile Erkrankung (SD): Rückbildung der Hautläsionen <50 % bis Zunahme <25 %, keine neuen Tumore bei Patienten ohne Tumor zu Baseline (MF)
- Progression (PD): Zunahme des mSWAT-Scores um mindestens 25 % gegenüber dem Ausgangsscore; oder Ansprechverlust bei Patienten mit PR/CR: Zunahme des Haut-Scores auf mehr als die Summe von Nadir plus 50 % des Ausgangs-Scores oder neue Tumore bei Patienten ohne Tumore zu Baseline [MF])
- Rezidiv: Jedes Wiederauftreten der Krankheit bei Patienten mit CR

Ansprechkriterien für Lymphknoten (18, 27, 56)

- CR: Größter Längsdurchmesser aller Lymphknoten $\leq 1,5 \text{ cm}^m$ erhoben mittels der Methode, die für die Erhebung zu Baseline verwendet wurde, oder biopsienegativ für Lymphom; zusätzlich für Lymphknoten mit bioptisch nachgewiesenem Lymphom-Befall (N3 bei MF) und $\leq 1,5 \text{ cm}^m$ Längsdurchmesser plus Durchmesser der kurzen Achse $> 1 \text{ cm}$ zu Baseline: Durchmesser der kurzen Achse $\leq 1 \text{ cm}$ oder negativer Biopsiefund
- PR: Kumulative Reduktion $\geq 50 \%$ der SPD jedes zu Baseline anormalen Lymphknotens und kein neuer Lymphknoten mit einem Längsdurchmesser $> 1,5 \text{ cm}^n$ oder einem Durchmesser der kurzen Achse $> 1,0 \text{ cm}$, wenn die Längsachse 1-1,5 cm lang ist
- SD: Nichterfüllen der Kriterien für CR, PR und PD
- PD:
 - $\geq 50 \%$ Zunahme der SPD gegenüber dem Ausgangswert der Lymphknoten oder

^m $< 1,5 \text{ cm}$ bei pcALCL

ⁿ $\geq 1,5 \text{ cm}$ bei pcALCL

- Jeder neue Lymphknoten mit einem Längsdurchmesser $>1,5 \text{ cm}^n$ oder einem Durchmesser der kurzen Achse $>1 \text{ cm}$ bei einer Längsachse von 1-1,5 cm bestätigt durch histologischen Lymphom-Nachweis (N3 bei MF) oder
- Ansprechverlust: $>50 \%$ Zunahme vom SPD-Nadir der Lymphknoten bei Patienten mit PR (oder CR bei pcALCL)
- Rezidiv: Jeder neue $>1,5 \text{ cm}^n$ große Lymphknoten in der Längsachse bei Patienten mit CR (pcALCL) bzw. CR und bestätigtem Lymphom (MF, entspricht N3)

Diese Kriterien gelten für periphere und zentrale Lymphknoten. Die Ansprechkriterien für MF und pcALCL sind ähnlich. Der Konsensus-Empfehlungen von EORTC, ISCL und USCLC für die Behandlung von non-MF primär kutanen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen stufen einen Lymphknoten $\geq 1,5 \text{ cm}$ als anormal ein (27). Das sollte bei der Beurteilung des Lymphknoten-Ansprechens von Patienten mit pcALCL berücksichtigt werden. Bei MF-Patienten ist die lymphomatische Lymphknoten (teilweise oder komplette Auflösung der Lymphknoten-Struktur durch atypische oder eindeutig neoplastische Zellen) als N3 definiert.

Ansprechkriterien für innere Organe (18, 27)

- CR: Jedes ursprünglich beteiligte Organ (Leber, Milz etc.) bei körperlicher Untersuchung nicht vergrößert und in bildgebenden Verfahren normal (keine Knoten in Leber oder Milz), jede verdächtige Masse nach Therapie bioptisch lymphomnegativ
- PR: $\geq 50 \%$ ige Rückbildung aller Milz- oder Leberknoten oder anderer bei Studienbeginn anormaler Organe (SPD). Keine Vergrößerung von Leber oder Milz und keine neuen Tumorlokalisationen
- SD: Nichterfüllen der Kriterien für CR, PR oder PD
- PD:
 - $>50 \%$ Zunahme der Größe (SPD) von bei Studienbeginn involvierten Organen oder
 - Neue Organbeteiligung oder
 - Ansprechverlust: $>50 \%$ Zunahme im Vergleich zum SPD-Nadir eines früher beteiligten Organs bei Patienten mit PR (CR bei pcALCL)
- Rezidiv: Jede neue Organbeteiligung bei Patienten mit CR

Kontrast-Computertomographien (falls erforderlich auch MRT) von Hals, Brust, Abdomen und Becken wurden beim Screening durchgeführt. Weitere CTs erfolgten bei fraglicher neuer oder progressiver Beteiligung von Lymphknoten und/oder inneren Organe, zur Bestätigung des objektiven Ansprechens nach Hautansprechen sowie bei EoT (nicht bei SD oder PD). Bei früher MF erfolgte nur zum Screening ein CT.

Im Amendment 3 wurde die Häufigkeit der zusätzlich zum Screening-CT geforderten CT-Untersuchungen reduziert und an die übliche klinische Praxis angepasst:

- Patienten ohne Baseline-Beteiligung innerer Organen und/oder Lymphknoten: CT nur noch im Zyklus nach erstem Hautansprechen, sowie 6 Zyklen (nach minimal 4 Monaten) nach bestätigtem Hautansprechen oder bei fraglicher neuer oder progressiver Erkrankung in Lymphknoten/inneren Organen
- Patienten mit Baseline-Beteiligung innerer Organe und/oder Lymphknoten: CT am Ende der Zyklen 3, 6, 9, 12 und 15, bei den Nachuntersuchungen bis zur Progression, bei fraglicher neuer oder progressiver Erkrankung und bei EoT (falls das vorherige CT länger als 8 Wochen zurücklag)

Um die Variabilität zu reduzieren beurteilte nach Möglichkeit derselbe qualifizierte Arzt die CTs. Zusätzlich erfolgte ein Review der Befunde durch die IRF.

Ansprechkriterien für Blut (18)

- CR: keine Blutbeteiligung (B_0)
- PR: $>50 \%$ Abnahme der Tumorbelastung im Vergleich zum Ausgangswert bei Patienten mit hoher Tumorbelastung (B_2) bei Studienbeginn

- SD: Nichterfüllen der Kriterien für CR, PR oder PD
- PD: Veränderung von B_0 zu B_2 (starke Blutbeteiligung) oder >50 % Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert und wenigstens 5000 neoplastische Zellen/ μ l oder Ansprechverlust bei Patienten mit PR und B_2 zu Studienbeginn: >50 % Zunahme im Vergleich zum Nadir und wenigstens 5000 neoplastische Zellen/ μ l.
- Rezidiv: Zunahme der neoplastischen Blut-Lymphozyten auf $\geq B_1$ bei Patienten mit CR

Die Analyse erfolgte in der ITT-Population mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Ausgangs-Diagnose (pcALCL oder MF). Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2017. Berechnet wurden Odds Ratios, Risikodifferenzen und relative Risiken mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test (dichotome Analyse).

ORR4 Haut

Operationalisierung mit ORR4 vergleichbar, jedoch ausschließliche Bewertung der Hautsymptomatik

Objektive Ansprechrate (ORR)

Operationalisierung wie ORR4, jedoch keine Mindestansprechdauer gefordert

Sensitivitätsanalysen:

Objektive Ansprechrate (ORR6)

Operationalisierung wie ORR4, jedoch 6 Monate Mindestansprechdauer gefordert

Objektive Ansprechrate (ORR8)

Operationalisierung wie ORR4, jedoch 8 Monate Mindestansprechdauer gefordert

CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; EoT: Visite zum Behandlungsende; FDG-PET: Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie; GRS: Globaler Ansprech-Score; IRF: Unabhängige Review Facility; ITT: Intention to treat; MF: Mycosis fungoides; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Objektive Ansprechrate; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate; ORR6: Objektive Ansprechrate ≥ 6 Monate; ORR8: Objektive Ansprechrate ≥ 8 Monate; mSWAT: Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool; pcALCL: Primär kutanes, anaplastisches großzelliges Lymphom; PR: Teilremission; PD: Progression; SD: Stabile Erkrankung; SPD: Summe der Produkte aus langer und kurzer Achse;

Quellen: CSR, CSP Amendment 2; CSP Amendment 5 (19, 22, 58)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Beurteilung der Haut (mSWAT) erfolgte bei den einzelnen Patienten dezentral und in der Regel durch denselben Arzt. Die dezentrale Beurteilung wurde vom IRF anhand von Fotos gereviewt. Wegen der Unsicherheiten bei dermatologischen Beurteilungen auf der Basis von Fotos – die 3-dimensionalen Merkmale der verschiedenen Läsionstypen können häufig nur durch Abtasten voll erfasst werden – wurde der dezentrale Befund bei der Erhebung des GRS durch die IRF berücksichtigt. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren und der Laborbefunde gingen entsprechend der zentralen IRF-Beurteilung in den GRS ein. Dieses Beurteilungsschema ermöglichte eine weitgehend objektive und vergleichbare Befundung aller Studienpatienten.

Aufgrund der teilweise subjektiven Befundung und des offenen Studiendesigns lassen sich Verzerrungen nicht ausschließen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) wird deshalb als hoch eingestuft. In vergleichbarer Weise wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte ORR sowie ORR6 und ORR8 ebenfalls als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) gemäß IRF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
ORR4 Gesamt	64	36 (56,3)	64	8 (12,5)	9,0 [3,70; 21,92]	4,50 [2,27; 8,90];	0,22 [0,11; 0,44]	43,8 [29,1; 58,4]	<0,001
ORR4 Haut	64	41 (64,1)	64	10 (15,6)	9,63 [4,13; 22,43]	4,1 [2,25; 7,46]	0,24 [0,13; 0,44]	48,4 [33,7; 63,2]	<0,001

^a für RR;
 BEX: Bexaroten; IRF: Unabhängige Review Facility; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; OR: Odds Ratio; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes Relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: CSR Tabellen 14.3.1.1A, 14.3.1.1J (53)

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin führte zu einer mehr als viermal höheren Objektiven Ansprechrate ≥ 4 Monate als die Behandlung mit der Methotrexat oder Bexaroten nach Maßgabe des Arztes. Jeder zweite Patient im Brentuximab Vedotin-Arm [36 (56,3 %)] verglichen mit jedem 8ten Patienten in der Kontrollgruppe [8 (12,5 %)] hatten ein mindestens 4 Monate anhaltendes Ansprechen (Relatives Risiko: 4,5 [95 %-KI: 2,27; 8,90]; $p < 0,001$). Da alle Patienten mit ORR4 auch ein mindestens vier Monate anhaltendes Hautansprechen aufweisen mussten, ist dieses Ergebnis als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Der Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Eine gesonderte Analyse der unmittelbar patientenrelevanten Objektiven Ansprechrate ≥ 4 Monate der Haut (ORR4 Haut) bestätigte die Ergebnisse für den Endpunkt ORR4. 41 (64,1 %) Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe hatten ein mindestens 4 Monate anhaltendes Ansprechen der Haut im Vergleich zu 10 (15,6 %) in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 4,1 [95 %-KI: 2,25; 7,46]). Der Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Objektive Ansprechrate (ORR)

Zur Validierung der Ergebnisse des Endpunkts ORR4 werden die Ergebnisse des Endpunktes „Objektive Ansprechrate“ gemäß IRF-Beurteilung ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
ORR Gesamt	64	43 (67,2)	64	13 (20,3)	8,03 [3,60; 17,91]	3,31 [1,98; 5,53]	0,30 [0,18; 0,51]	46,9 [31,7; 62,0]	<0,001
ORR Haut ^b	64	47 (73,4)	64	19 (29,7)	6,55 [3,03; 14,16]	2,47 [1,65; 3,71]	0,40 [0,27; 0,61]	43,8 [28,2; 59,3]	<0,001
ORR Lymphknoten	27 ^c	13 (48,1)	28 ^c	2 (7,1)	12,1 [2,38; 61,3]	6,74 [1,68; 27,1]	0,15 [0,04; 0,42]	41,0 [19,9; 62,1]	<0,001
ORR Innere Organe	12 ^c	8 (66,7)	4 ^c	1 (25,0)	6 [0,46; 77,7]	2,67 [0,47; 15,3]	0,37 [0,07; 2,13]	41,7 [-8,45; 91,8]	0,16
ORR Blut	18 ^c	17 (94,4)	17 ^c	7 (41,2)	24,3 [2,60; 227,2]	2,29 [1,29; 4,09]	0,44 [0,24; 0,78]	53,3 [27,6; 78,9]	<0,001

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
^b Gemäß dezentraler Beurteilung durch die Prüfarzte
^c Patienten mit Beteiligung des entsprechenden Bereiches zu Studienbeginn gemäß zentraler Befundung durch die IRF
BEX: Bexaroten; IRF: Unabhängige Review Facility; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes Relatives Risiko; vs.: versus
Quelle: CSR Tabellen 14.3.1.4A, 14.3.1.4D; Zusatzanalysen 14.3.1.4H-J (52, 53)

Die Analyse des Endpunktes Objektive Ansprechrate (ORR) bestätigte die Ergebnisse des ORR4. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin führte zu einer mehr als dreimal höheren Objektiven Ansprechrate als die Kontrolltherapie (RR: 3,31; 95 %-KI: [1,98; 5,53]; p<0,001).

Die Analyse der Einzelkomponenten der Objektiven Ansprechrate (ORR) ergab für alle Einzelkomponenten mit Ausnahme der inneren Organe einen statistisch signifiakten Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Ein Ansprechen der Haut (Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie) hatten 73,4 % versus 29,7 % der Patienten (RR: 2,47; [95 %-KI: 1,65; 3,71] p<0,001), ein Ansprechen der Lymphknoten 48,1 % vs. 7,1 % der Patienten (RR: 6,74 [95 %-KI: 1,68; 27,1]; p < 0,001), ein Ansprechen der inneren Organe 66,7 % versus 25,0 % (RR: 2,67 [95 %-KI: 0,47; 15,3]; p = 0,16) und ein Ansprechen des Blutes 94,4 % versus 41,2 % (RR: 2,29 [95 %-KI:]; 1,29; 4,09 p < 0,001).

Sensitivitätsanalysen ORR6 und ORR8

Um die Robustheit der primären Endpunktes ORR4 zu untersuchen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen für eine längere Mindestansprechdauer (6 Monate [ORR6] und 8 Monate [ORR8]) durchgeführt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Objektive Ansprechrate ≥ 6 Monate (ORR6) per IRF sowie Objektive Ansprechrate ≥ 8 Monate per IRF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
ORR6	64	28 (43,8)	64	6 (9,4)	7,52 [2,84; 19,93]	4,67 [2,07; 10,5]	0,21 [0,09; 0,48]	34,4 [20,3; 48,5]	<0,001
ORR8	64	25 (39,1)	64	6 (9,4)	6,2 [2,33; 16,5]	4,2 [1,83; 9,47]	0,24 [0,11; 0,55]	29,7 [15,8; 43,6]	<0,001

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 BEX: Bexaroten; IRF: Unabhängige Review Facility; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; OR: Odds Ratio; ORR6: Objektive Ansprechrate ≥ 6 Monate; ORR8: Objektive Ansprechrate ≥ 8 Monate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabellen 35.1.3.2.9, 35.1.3.2.10 (52)

Die Sensitivitätsanalysen für ORR6 und ORR8 bestätigten die Robustheit der Ergebnisse für den primären Endpunkt ORR4. Die Wahrscheinlichkeit ein 6- oder 8-Monate anhaltendes CTCL-Ansprechen zu erreichen, war für Brentuximab Vedotin-Patienten mehr als viermal so hoch wie für Patienten der Kontrollgruppe. (RR für ORR6: 4,67 [95 %-KI: 2,07; 10,5]; RR für ORR8: 4,2 [95 %-KI: 1,83; 9,47]). Der Vorteil war jeweils statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Brentuximab Vedotin induzierte bei Patienten mit CTCL statistisch signifikant häufiger als die Kontrolltherapie klinisch relevante, lang anhaltende Remissionen. Damit erreicht Brentuximab Vedotin das für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen CTCL definierte Therapieziel „dauerhaftes, qualitativ hochwertiges Ansprechen“ (28).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 Vollständige Remission (CR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Vollständige Remission (CR)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Vollständige Rückbildung aller bei Studienbeginn vorhandenen Krankheits-Befunde (vollständige Remission von Haut [mSWAT], Lymphknoten, inneren Organen und Blut)</p> <p>Die Erhebung der Befunde erfolgte mit derselben Methodik wie beim Endpunkt Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4) beschrieben (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21). Eine bestimmte Remissionsdauer (z.B. Bestätigung nach 4 Monaten) war nicht erforderlich.</p> <p><u>Definition der vollständigen Remission (CR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen der Haut: 100 %ige Rückbildung aller Hautläsionen gemäß mSWAT • Ansprechen der Lymphknoten: Größter Längsdurchmesser aller Lymphknoten $\leq 1,5$ cm^o erhoben mittels der Methode, die für die Erhebung zu Baseline verwendet wurde, oder biopsienegativ für Lymphom; zusätzlich für Lymphknoten mit bioptisch nachgewiesenem Lymphom-Befall (N3 bei MF) und $\leq 1,5$ cm^o Längsdurchmesser plus Durchmesser der kurzen Achse > 1 cm zu Baseline: Durchmesser der kurzen Achse ≤ 1 cm oder negativer Biopsiebefund. • Ansprechen der Inneren Organe: Jedes ursprünglich beteiligte Organ (Leber, Milz etc.) bei körperlicher Untersuchung nicht vergrößert und in bildgebenden Verfahren normal (keine Knoten in Leber oder Milz). Jegliche Biopsie muss Lymphom-negativ sein • Ansprechen des Blutes: Keine Blutbeteiligung (B₀): ≤ 5 % peripherer Blutlymphozyten sind atypisch (Sézary Zellen). <p>Berechnet wurden Odds Ratios, Risikodifferenzen und relative Risiken mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test (dichotome Analyse).</p> <p>Die Analysen erfolgten für die ITT-Population. Datenschnitt war der 31. Mai 2017.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse für den Endpunkt Vollständige Hautremission (ausschließliche Betrachtung der Haut-Symptomatik; 100 %ige Rückbildung aller Hautläsionen gemäß mSWAT, Tabelle 4-20) dargestellt.</p>
<p>CR: Vollständige Remission; ITT: Intention to treat; MF: Mycosis fungoides; ORR4: Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4); pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; mSWAT: Modifizierter, Schweregrad-gewichteter Untersuchungs-Tool</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

^o $< 1,5$ cm bei pcALCL

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständige Remission (CR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Erhebung dieses Endpunktes basierte auf objektiv zu erhebenden Kriterien, es wurde die vollständige Symptombefreiheit in allen 4 GRS-Domänen gefordert. Allerdings fließen in die Erhebung des mSWAT aufgrund der individuellen Beurteilung durch den Arzt auch subjektive Aspekte ein. Eine Verzerrung durch das offene Studiendesign ist deshalb nicht auszuschließen.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für vollständige Remission (CR) sowie für vollständige Haut-Remission als hoch eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Vollständige Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Vollständige Remission (CR)	64	10 (15,6)	64	1 (1,6)	11,7 [1,45; 94,08]	10 [1,32; 75,84]	0,1 [0,13; 0,76]	14,1 [4,66; 23,46]	0,005
Vollständige Remission (CR), Haut ^b	64	17 (26,6)	64	1 (1,6)	22,8 [2,93; 177,3]	17 [2,33; 124]	0,06 [0,01; 0,43]	25,0 [13,8; 36,2]	<0,001
Vollständige Remission (CR) Lymphknoten	27 ^c	7 (25,9)	28 ^c	1 (3,6)	9,45 [1,08; 83,1]	7,26 [0,96; 55,1]	0,14 [0,02; 1,04]	22,4 [4,45; 40,3]	0,02
Vollständige Remission (CR), innere Organe	12 ^c	5 (41,7)	4 ^c	0	n.b.	n.b.	n.b.	41,7 [13,8; 69,6]	0,13
Vollständige Remission (CR), Blut	18 ^c	16 (88,9)	17 ^c	7 (41,2)	11,4 [1,97; 66,4]	2,16 [1,20; 3,90]	0,46 [0,26; 0,84]	47,7 [20,2; 75,2]	0,003

^a für RR; Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
^b Gemäß dezentraler Beurteilung durch die Prüfarzte
^c Patienten mit Beteiligung des entsprechenden Bereiches zu Studienbeginn gemäß zentraler Befundung durch die IRF
 BEX: Bexaroten; CR: Vollständige Remission; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quellen: CSR Tabellen 14.3.1.4A, 14.3.1.4D, 14.3.1.4F; Zusatzanalysen 14.3.1.4H-J (52, 53)

Vollständige Remissionen waren mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als mit der Kontrolltherapie (p=0,005). Mit Brentuximab Vedotin bildeten sich sämtliche Krankheitsanzeichen bei 10 Patienten vollständig zurück, in der Kontrollgruppe war das bei einem Patienten der Fall. Das relative Risiko betrug 10 [95 %-KI: 1,32; 75,84]. Dieses Ergebnis wird durch die Analyse der ORR-Einzelkomponenten bestätigt. Bei allen Komponenten (Haut, Lymphknoten, innere Organe, Blut) wurden mit Brentuximab Vedotin durchgängig häufiger vollständige Remissionen beobachtet.

Vollständige Hautremissionen waren mit Brentuximab Vedotin signifikant häufiger als mit der Kontrolltherapie (RR: 17 [95 %-KI: 2,33; 124]; $p < 0,001$). Mit Brentuximab Vedotin bildete sich die kutane Hautveränderung bei 17 Patienten (26,6 %) vollständig zurück, in der Kontrollgruppe wurde nur bei einem Patienten (1,6 %) eine vollständige Rückbildung beobachtet.

Das Ausmaß der in den Endpunkten vollständige Remission und vollständige Hautremission erreichten Wirksamkeit kann gemäß IQWiG Methodik als dramatischer Effekt eingestuft werden, der nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse zu erklären ist (9).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zum Ansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Die Zeit bis zum Ansprechen war als die Zeit ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) gemäß IRF-Beurteilung definiert. Das Ansprechen wurde mit derselben Methodik erfasst, wie es für den primären Endpunkt ORR4 und den Endpunkt CR beschrieben wird (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21). Die Haut-Ansprechbeurteilung erfolgte mit dem mSWAT dezentral durch die Prüfarzte.</p> <p>Präsentiert werden die Zahl der Patienten mit Ereignis, die Mediane, die Hazard Ratios ([95 % KI] und die Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Der Endpunkt wurde in der ITT-Population erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Hautansprechen dargestellt (ausschließliche Berücksichtigung der Hautbefunde, Rückbildung um mindestens 50 % gemäß mSWAT).Operationalisierung des Hautansprechens siehe Tabelle 4-20</p>
<p>CR: Vollständige Remission; IRF: Unabhängige Review Facility; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mSWAT: Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool; ORR4: Objektive Ansprechrte ≥ 4 Monate; PR: Teilremission</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Alle Ansprech-Ereignisse wurden anhand klar definierter Kriterien erfasst und vom IRF überprüft. Allerdings flossen in die Beurteilung des Ansprechens auch subjektive Kriterien ein. Aufgrund des offenen Studiendesigns können deshalb Verzerrungen bei der Erfassung des Endpunkts Zeit bis zum Ansprechen durch die Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wird daher insgesamt als hoch eingestuft. Dieselbe Einstufung gilt auch für den Endpunkt Zeit bis zum Hautansprechen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Ansprechen	64	43 (67,2)	2,3 [2,1; 4,4]	64	13 (20,3)	NE [3,6; NE]	2,31 [1,23; 4,34]	0,006

KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.2.4 (52)

Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, sprachen statistisch signifikant schneller auf die Behandlung an, als die Patienten der Kontrollgruppe (p=0,006). Im Median erfolgte mit Brentuximab Vedotin bereits nach 2,3 Monaten ein Ansprechen (CR oder PR), während in der Kontrollgruppe der Median nicht erreicht wurde. Die Hazard Ratio betrug 2,31 [95 %-KI: 1,23; 4,34].

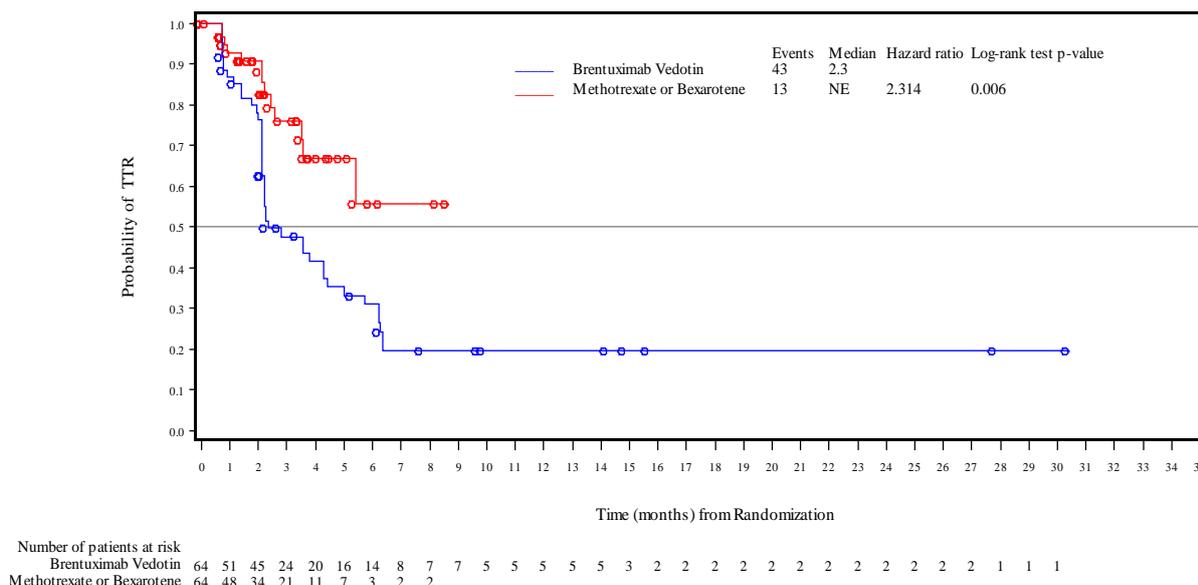


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Ansprechen in der ALCANZA-Studie

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung 35.1.3.2.4A (52)

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen sind in Abbildung 8 dargestellt. Bereits ab dem ersten Behandlungszyklus trennen sich die Kurven, Brentuximab Vedotin-Patienten sprachen deutlich schneller auf die Studienbehandlung an. Der Median wurde in der Brentuximab Vedotin-Gruppe bereits nach 2,3 Monaten erreicht, wohingegen der Median in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht wurde.

Zeit bis zum Hautansprechen

Zusätzlich zu der Zeit bis zum Ansprechen wurde die Zeit bis zum Hautansprechen analysiert, da die Veränderungen der Hautsymptomatik unmittelbar relevant für den Patienten sind und eine Verbesserung der Hauterscheinungen direkt vom Patienten und seiner Umgebung wahrgenommen wird.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum Hautansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin			Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Hautanspre- chen	64	47 (73,4)	2,1 [1,4; 2,3]	64	19 (29,7)	5,4 [3,6; NE]	2,49 [1,46; 4,24]	<0,001
KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.2.5 (52)								

Die Hautveränderungen von Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, sprachen mehr als doppelt so schnell auf die Therapie an, wie die Hautveränderungen von Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Der Anteil der Patienten mit Hautansprechen war in der Brentuximab Vedotin-Gruppe etwa 2,5-mal so hoch wie in der Kontrollgruppe. Bei Brentuximab Vedotin-Patienten bildeten sich die Hautsymptome im Median innerhalb von 2,1 Monaten um 50 % oder mehr zurück (Definition für eine Teilremission der Komponente Haut), während es in der Kontrollgruppe im Median 5,4 Monate bis zum kutanen Ansprechen dauerte. Die Hazard Ratio betrug 2,49 [95 %-KI: 1,46; 4,24].

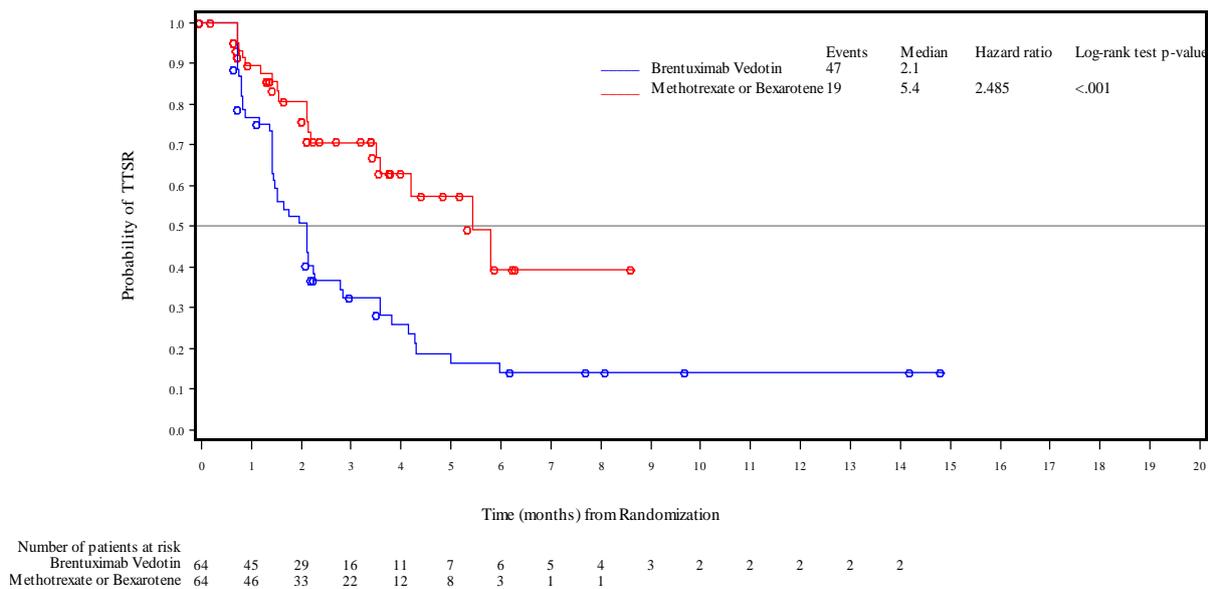


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Hautansprechen in der ALCANZA-Studie

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung 35.1.3.2.5A (52)

Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Hautansprechen separierten sich in Brentuximab Vedotin- und Kontrollarm früh. Bereits nach dem 1. Zyklus sprachen deutlich mehr Brentuximab Vedotin- als Kontrollpatienten auf die Behandlung an. Während der folgenden Zyklen nahm der Abstand zwischen den beiden Behandlungsgruppen weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Definition: Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens bis zur Progression (PD) bei Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen.</p> <p>Die Erhebung von Ansprechen und Progression erfolgte mit derselben Methodik wie sie beim Endpunkt Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) beschrieben wurde (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21).</p> <p>Das Ansprechen war definiert als CR oder PR gemäß GRS. Die Analysen erfolgten als Time-to-Event-Analysen, wobei der Zeitpunkt des Ansprechens als Baseline betrachtet wurde.</p> <p>Die Analysen erfolgten in der ITT-Population. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p> <p>Zusätzlich wird der Endpunkt Dauer des Hautansprechens dargestellt (ausschließliche Berücksichtigung der Komponente Haut gemäß mSWAT). Operationalisierung siehe Tabelle 4-20.</p>
CR: Vollständige Remission; GRS: Global Resopnse Score; ITT: Intention to treat; PD: Progression; PR: Teilremission	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt

es nicht. In die Analyse dieses Endpunktes gingen jedoch nur Patienten mit objektivem Ansprechen ein. Das ist ein Nach-Randomisierungs-Merkmal, das zudem direkt vom Erfolg der randomisierten Behandlung abhängig ist und deshalb zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

In die Analyse dieses Endpunktes gingen nur Patienten mit objektivem Ansprechen ein. Da dies direkt vom Erfolg der randomisierten Behandlung abhängt, ist eine Interpretation hinsichtlich der therapeutischen Effektivität der beiden randomisierten Behandlungen nur gemeinsam mit den Endpunkten möglich, die die Ansprechraten evaluieren. Die Dauer des Ansprechens erlaubt jedoch unabhängig vom Vergleich der beiden Behandlungen eine Beurteilung der klinischen Relevanz und damit der Patientenrelevanz des Ansprechens/der Remission. Je länger die Remission anhält, desto relevanter ist das Ansprechen für den Patienten. Da bei der Beurteilung von Ansprechen/Remission auch subjektive Merkmale eine Rolle spielen, können aufgrund des offenen Studiendesigns Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential für Dauer des Ansprechens und Dauer des Hautansprechens wird deshalb insgesamt als hoch eingestuft.

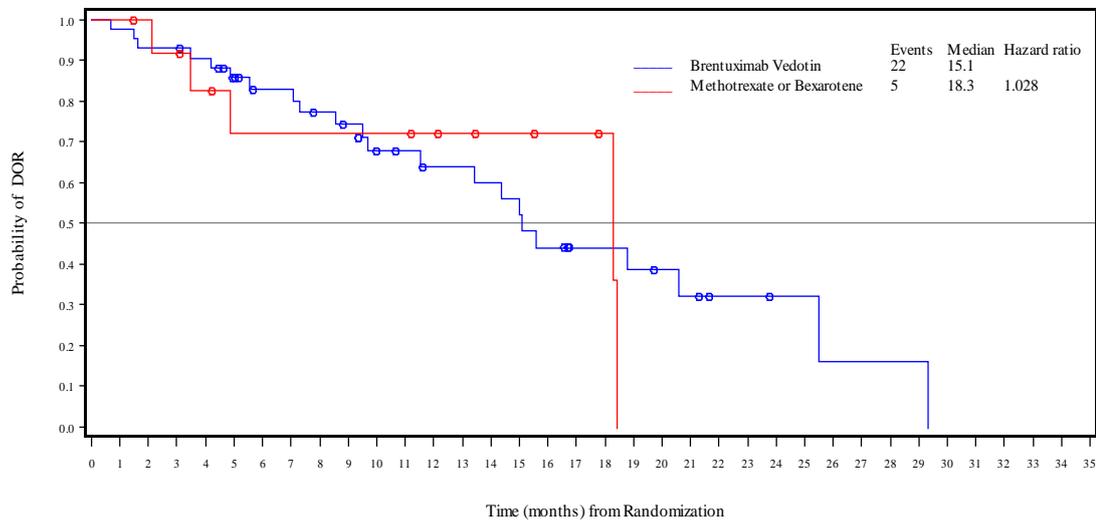
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Dauer des Ansprechens	43	22 (51,2)	15,1 [9,7; 25,5]	13	5 (38,5)	18,3 [3,5; 18,4]	1,03 [0,38; 2,79] n.s. ^a
^a Exakte Werte lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor. KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.11A; Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.2.7 (52, 53)							

Die Dauer des Ansprechens war mit Brentuximab Vedotin und mit der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat) vergleichbar lang (Median: 15,1 Monate vs. 18,3 Monate; Hazard Ratio: 1,03 [95 %-KI: 0,38; 2,79]). Bei der Bewertung der medianen Dauer des Ansprechens ist zu berücksichtigen, dass mehr als dreimal so viele Patienten auf Brentuximab Vedotin ansprachen wie auf die Kontrolltherapie (43 vs. 13 Patienten). Außerdem wurden in der Brentuximab Vedotin-Gruppe 20 der 43 Responder (46,5 %) zensiert, da sie bis zur

letzten Untersuchung nicht progredient waren. In der Kontrollgruppe wurden lediglich 7 der 13 Responder wegen Nicht-Progression bei der letzten Untersuchung zensiert (53,8 %).



Number of patients at risk	43	42	40	40	38	34	29	29	26	25	20	18	16	16	15	13	11	8	8	7	6	5	3	3	2	2	1	1	1
Brentuximab Vedotin																													
Methotrexate or Bexarotene	13	13	12	11	9	7	7	7	7	7	7	7	6	5	4	4	3	3	2										

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens in der ALCANZA-Studie

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 35.1.3.2.7A (52)

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dauer des Ansprechens sind in Abbildung 10 dargestellt. Die Kurven der beiden Behandlungsgruppen verlaufen während des ersten Jahres weitgehend parallel. Danach zeigt sich ein gewisser Vorteil der Kontrollgruppe, dem wegen der sehr geringeren Zahl von Patienten unter Risiko jedoch keine Bedeutung zukommt. Eine Ansprechdauer von 19 Monaten und mehr wurde ausschließlich bei Patienten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe erreicht.

Dauer des Hautansprechens

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Dauer des Hautansprechens gemäß Prüfarztbeurteilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin			Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ansprech- dauer	47	19 (40,4)	20,6 [14,1; 25,7]	19	8 (42,1)	18,3 [3,5; 18,9]	0,47 [0,19; 1,12)	n.s.
^a Exakte Werte lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor. KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.11B, Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.2.8 (52, 53)								

Die Dauer des Hautansprechens war mit Brentuximab Vedotin und mit der Kontrolltherapie vergleichbar lang (Median: 20,6 Monate vs. 18,3 Monate; Hazard Ratio: 0,47 [95 %-KI: 0,19; 1,12]). Allerdings hatten sehr viel mehr Brentuximab Vedotin-Patienten ein Ansprechen der Haut als Patienten im Kontroll-Arm (47 vs. 19). Bei vergleichbarer Dauer des Ansprechens war deshalb der Anteil der profitierenden Brentuximab Vedotin-Patienten deutlich höher.

In der Brentuximab Vedotin-Gruppe wurden 28 der 47 Patienten zensiert. Bei 25 Patienten erfolgte die Zensur, weil der Hautbefund bis zur letzten Untersuchung nicht progredient war. In der Kontrollgruppe wurden 11 Patienten zensiert, darunter 8 Patienten, die bis zur letzten Untersuchung nicht progredient waren.

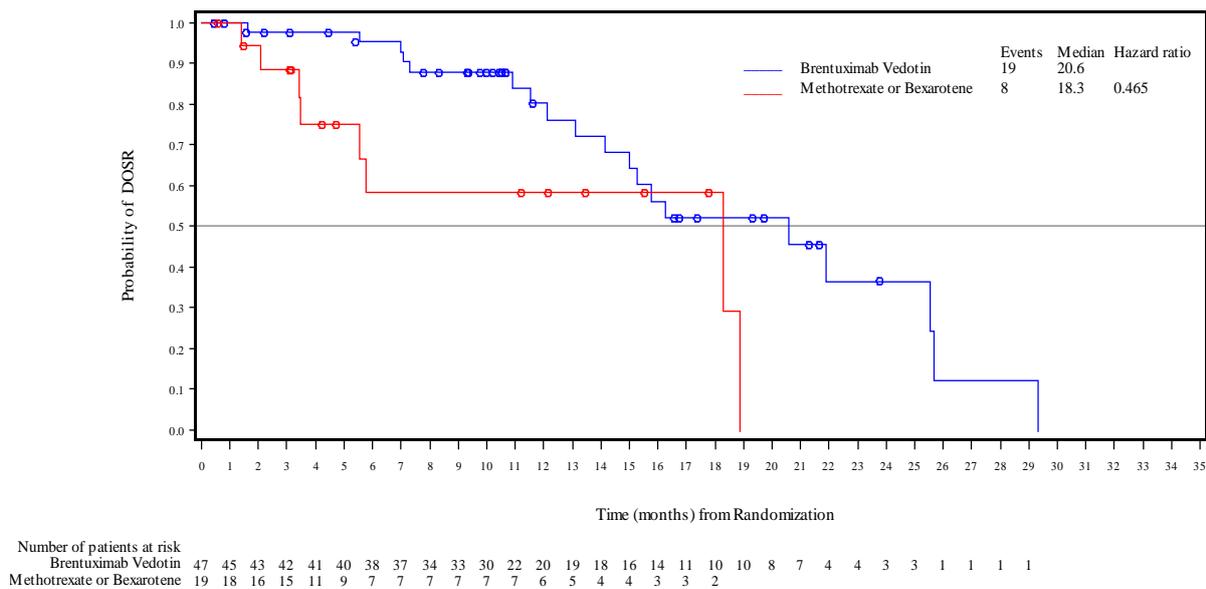


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Hautansprechens gemäß Prüfarztbeurteilung in der ALCANZA-Studie.

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung 35.1.3.2.8A (52)

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dauer des Hautansprechens sind in Abbildung 11 dargestellt. Die Kurven der beiden Behandlungsgruppen trennen sich bereits nach dem 1. Behandlungszyklus und gehen schnell auseinander. Das Überschneiden der Kurven zwischen 16. und 18. Monat hängt wahrscheinlich mit der sehr geringen Zahl von Patienten unter Risiko in der Kontrollgruppe zusammen. Anschließend zeigte sich wieder ein deutlicher Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.5 Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Die Erfassung der Hautsymptome erfolgte mit der Symptom-Domäne des Skindex-29-Fragebogens. Der Skindex-29-Fragebogen ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Beurteilung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität durch den Patienten. Er setzt sich aus 29 Punkten zusammen, die drei Domänen (Symptome, Emotionen, Funktionen) zugeordnet werden. Der Fragenbogen wurde für die Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen validiert (32, 43-46) und auch bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) eingesetzt (31).</p> <p>Die Symptom-Domäne des Skindex-29-Fragebogens ermöglicht eine systematische und validierte Erfassung der Hautsymptome dermatologischer Erkrankungen. Die Domäne kann deshalb der Endpunkt-Kategorie Morbidität zugeordnet werden. Die Veränderung der Skindex-29-Symptomdomäne war ein sekundärer Endpunkt der ALCANZA-Studie.</p> <p><u>Items:</u> Die Skindex-29-Symptom-Domäne setzt sich aus 7 Kriterien zusammen (29):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. meine Haut schmerzt 2. meine Haut brennt oder sticht 3. meine Haut juckt 4. Wasser verschlechtert meinen Hautzustand 5. meine Haut ist gereizt 6. meine Haut ist empfindlich 7. meine Haut blutet. <p>Für jeden Einzelpunkt wird ein Scoring-System (fünfstufige Likert-Skala) verwendet: nie (0 Punkte); selten (1 Punkt); manchmal (2 Punkte); oft (3 Punkte); immer (4 Punkte). Der Gesamt-Score wird durch lineare Transformation in eine Skala von 0 (kein Einfluss auf die Lebensqualität) bis 100 (maximale Auswirkungen auf die Lebensqualität) konvertiert. Der Fragebogen wurde am Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, bei EoT sowie bei den Nachbeobachtungsbesuchen als Erstes d.h. vor Durchführung jeder weiteren Studienprozedur von den Patienten ausgefüllt. Dadurch sollte verhindert werden, dass Interaktionen zwischen Arzt und Patient die Beantwortung der Fragen beeinflussen.</p> <p><u>Analyse:</u> Für die mittlere Symptom-Verbesserung (definiert für jeden Patienten als maximale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert [Summe der 7 Hautsymptom-Items normalisiert auf einer 1-100 Skala]) erfolgte eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) kontrolliert für die Ausgangs-Co-Variablen Behandlungsgruppe, Ausgangs-Score, Krankheitsdiagnose und ECOG-Performancestatus (14). Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten mit MID-Verbesserung und die Zeit bis zur MID-Verbesserung analysiert. Patienten ohne MID-Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten Skindex-29-Untersuchung vor oder zum Zeitpunkt der EoT zensiert.</p> <p>Die gewählte MID von 12,282 entspricht 0,5 x StD der maximalen Reduktion versus Baseline der Skindex-29-Symptom-Domäne für alle Patienten. Die MID wurde mit 3 Verteilungs-basierten Methoden berechnet (0,5 StD-Verfahren, Cohen's Moderate Effect Size sowie Standardfehler des Mittelwerts [SEM]). Für die MID-Analysen wurde der größte, mit diesen drei Verfahren berechnete Wert verwendet (12,282). Dieses Verfahren wurde in einem speziellen Skindex-29 Symptomdomäne Analyseplan festgelegt (59).</p> <p>Für alle dichotomen Endpunkte wurden Odds Ratios, Risikodifferenzen und relative Risiken mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 31.</p>

Mai 2016.
CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; EoT: Visite zum Behandlungsende; ITT: Intention to treat; LOCF: letzter erhobener Wert wird fortgeschrieben; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; MWD: Mittelwertdifferenz; StD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler des Mittelwerts

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Einschätzung der Symptomstärke erfolgte durch den Patienten selbst. Der Skindex-29 ist ein bewährtes und validiertes Instrument zur Erfassung von Hautsymptomen. Der Endpunkt wurde jedoch offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung der Symptomstärke durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Um die Aussagekraft der Daten einzuschätzen, wurde die Adhärenz der Patienten anhand der Rücklaufquote bei der Skindex-29-Erhebung analysiert (siehe Tabelle 4-39). Dabei wurde die Rücklaufquote als Quotient aus der Anzahl der beantworteten Fragebögen und der Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm definiert.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für Skindex-29-Fragebogen (Compliance)

Studie	Brentuximab Vedotin (N=64)		BEX oder MTX (N=64)	
	Patienten n	Rücklaufquote n (%)	Patienten n	Rücklaufquote n (%)
ALCANZA				
Studienbeginn	64	63 (98,4)	63	62 (98,4)
Zyklus 2	60	58 (96,7)	57	50 (87,7)
Zyklus 4	55	52 (94,5)	36	34 (94,4)
Zyklus 6	46	42 (91,3)	30	28 (93,3)
Zyklus 8	41	39 (95,1)	16	16 (100)
Zyklus 10	38	37 (97,4)	15	15 (100)
Zyklus 12	32	27 (84,4)	10	10 (100)
Zyklus 14	27	27 (100)	6	6 (100)
Zyklus 16	23	22 (95,7)	5	4 (80,0)
EoT	57	47 (82,5)	60	42 (70,0)
BEX: Bexaroten; EoT: Visite zum Behandlungsende; MTX: Methotrexat Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.25A (53)				

Die Rücklaufquoten der Skindex-29-Fragebögen waren sehr hoch. Durchweg füllten ≥ 70 % der Patienten unter Risiko (Studienbehandlung) die Fragebögen aus. Es ist also von einer validen Datengrundlage auszugehen, welche den Methoden des IQWiG und den Anforderungen des G-BA entspricht (9, 60).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung (MID) der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie (BEX oder MTX)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Skindex-29-Symptomskala (MID=12,282)	64	40 (62,5)	64	25 (39,1)	2,6 [1,28; 5,3]	1,6 [1,116; 2,29]	0,63 [0,44; 0,896]	23,4 [6,6; 40,3]	0,0083

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
n = Patienten mit MID-Verbesserung
BEX: Bexaroten; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.4.1 (52)

Brentuximab Vedotin reduzierte die Hautsymptome von Patienten mit MF oder pcALCL statistisch signifikant stärker als die Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Arztes). Mit Brentuximab Vedotin erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch bedeutsame Reduktion der Skindex-29-Symptomdomäne als mit der Kontrolltherapie (40 vs. 25 Patienten; Relatives Risiko: 1,6 [95 %-KI: 1,116; 2,29]; p=0,0083).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für maximale Verbesserung der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin					Kontrolltherapie (BEX oder MTX)					Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	Baseline			Maximale Veränderung vs. Baseline		Baseline			Maximale Veränderung vs. Baseline			
	N	n (%)	MW (StD)	n (%)	MW (StD)	N	n (%)	MW (StD)	n (%)	MW (StD)	MWD [95% KI]	p-Wert ^a
Skindex-29-Symptomskala (Maximale Verbesserung)	64	61 (95,3)	57,47 (23,37)	58 (90,6)	-27,96 (26,88)	64	57 (89,1)	55,10 (21,10)	54 (84,3)	-8,62 (17,01)	-18,9 [-26,6; -11,2]	<0,001

^a ANCOVA-Modell kontrolliert für Behandlungsgruppe, Baseline-Symptomdomänen-Score, ECOG (=0 und >=1) und Krankheitsdiagnose (pcALCL oder MF)
 ANCOVA: Kovarianzanalyse; BEX: Bexaroten; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MF: Mycosis fungoides; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; StD: Standardabweichung; vs.: versus
 Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.8A (53)

Die maximale Reduktion der Symptome im Vergleich zu Baseline war mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikant stärker als mit der Kontrolltherapie (-27,96 [StD: 26,88] vs. -8,62 [StD: 17,01]; MWD: -18,9 [95 % KI: -26,6; -11,2]; p<0,001). Der mittlere Unterschied von -18,9 übertraf den Schwellenwert für die klinische Relevanz von 12,282 (MID) deutlich.

Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip unter Einschluss aller auswertbaren Patienten. Den methodischen Anforderungen des G-BA (≥70 % auswertbare Patienten) wurde entsprochen (60).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für maximale Verbesserung der sieben Einzel-Items der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin					Kontrolltherapie (BEX oder MTX)					Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	Baseline			Maximale Veränderung vs. Baseline		Baseline			Maximale Veränderung vs. Baseline		MWD [95% KI]	p-Wert ^a
	N	n (%)	MW (StD)	n (%)	MW (StD)	N	n (%)	MW (StD)	n (%)	MW (StD)		
Meine Haut schmerzt (Item 1)	64	61 (95,3)	52,46 (35,27)	58 (90,6)	-28,02 (37,19)	64	60 (93,8)	50,0 (33,19)	57 (89,1)	-11,4 (24,58)	-15,6 [-24,7; -6,5]	<0,001
Meine Haut brennt oder sticht (Item 7)	64	63 (98,4)	53,17 (34,92)	60 (93,8)	-30,00 (34,69)	64	60 (93,8)	55,42 (30,22)	57 (89,1)	-15,35 (29,79)	-16,0 [-25,6; -6,5]	0,001
Meine Haut juckt (Item 10)	64	61 (95,3)	69,67 (29,97)	58 (90,6)	-33,62 (35,22)	64	59 (92,2)	69,07 (31,26)	56 (87,5)	-12,95 (28,60)	-22,5 [-32,9; -12,2]	<0,001
Wasser verschlechtert meinen Hautzustand (Item 16)	64	63 (98,4)	34,13 (36,01)	60 (93,8)	-20,42 (31,72)	64	58 (90,6)	32,76 (32,85)	55 (85,9)	-1,82 (27,58)	-17,8 [-26,4; -9,1]	<0,001
Meine Haut ist gereizt (Item 19)	64	61 (95,3)	70,08 (32,22)	58 (90,6)	-37,93 (37,83)	64	58 (90,6)	73,71 (30,50)	56 (87,5)	-20,09 (28,37)	-21,1 [-31,7; -10,5]	<0,001
Meine Haut ist empfindlich (Item 24)	64	62 (96,9)	74,19 (29,67)	59 (92,2)	-34,75 (35,66)	64	57 (89,1)	67,98 (27,45)	54 (84,3)	-12,96 (32,85)	-18,4 [-29,6; -7,2]	0,001
Meine Haut blutet (Item 27)	64	62 (96,9)	43,55 (30,35)	59 (92,2)	-28,81 (27,0)	64	58 (90,6)	35,78 (32,48)	55 (85,9)	-5,45 (27,09)	-19,8 [-27,3; -12,4]	<0,001

^a ANCOVA-Modell kontrolliert für Behandlungsgruppe, Baseline-Item-Score, ECOG (=0 und >=1) und Krankheitsdiagnose (pcALCL oder MF)
ANCOVA: Kovarianzanalyse; BEX: Bexaroten; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MF: Mycosis fungoides; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; StD: Standardabweichung; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 19.3.1.8A (52)

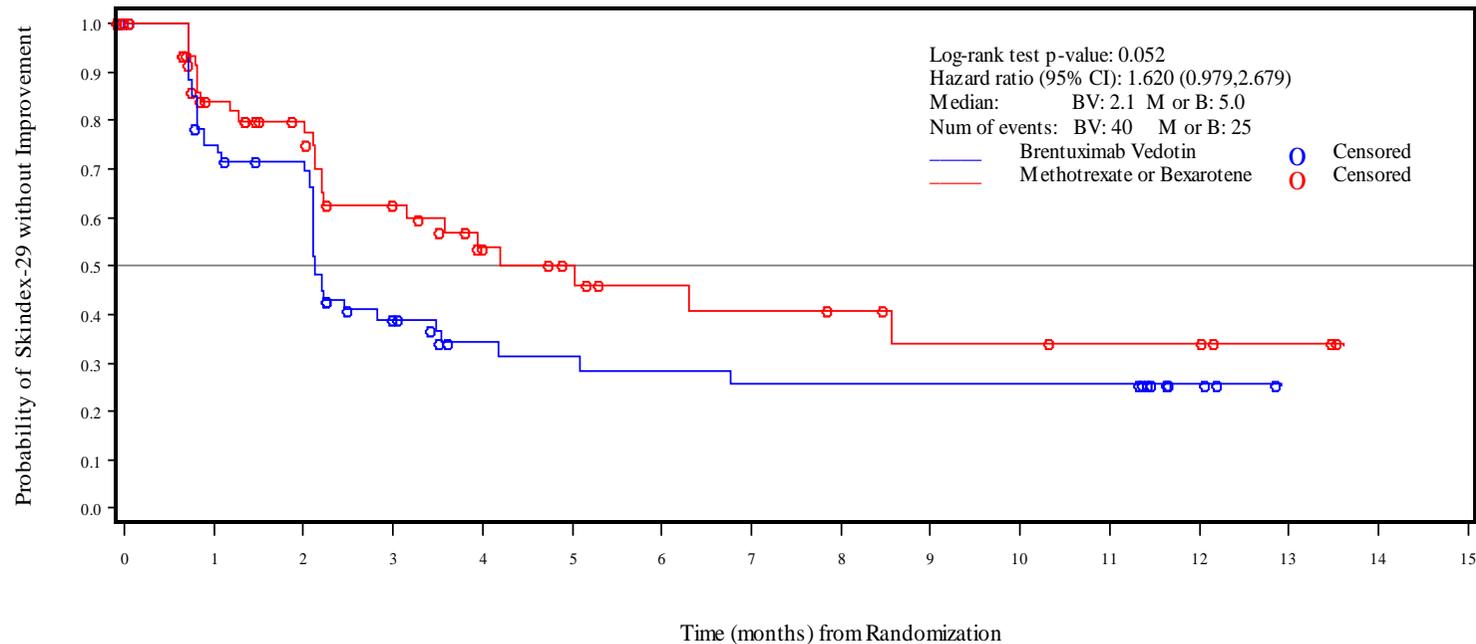
Die Analyse der Einzel-Items der Skindex-29-Symptomdomäne zeigte für alle Einzelsymptome signifikant größere maximale Verbesserungen (Abnahme des Scores) mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Brentuximab Vedotin hat also einen breiten Effekt auf von Patienten berichtete Hautsymptome kutaner Lymphome.

Haut-assoziierte Schmerzen veränderten sich (Brentuximab Vedotin versus Kontrolltherapie) maximal um -15,6 [95 %-KI: -24,7; -6,5]; $p < 0,001$, Brennen und Stechen der Haut um -16,0 [95 %-KI: -25,6; -6,5]; $p = 0,001$, Jucken der Haut um -22,5 [95 %-KI: -32,9; 12,2]; $p < 0,001$, die Verschlechterung des Hautzustands durch Wasser um -17,8 [95 %-KI: -26,4; -9,1]; $p < 0,001$, die Gereiztheit der Haut um -21,1 [95 %-KI: -31,7; -10,5], die Empfindlichkeit der Haut um -18,4 [95 %-KI: -29,6; -7,2]; $p = 0,001$ und Hautblutungen um -19,8 [95 %-KI: -27,3; -12,4]; $p < 0,001$.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch bedeutungsvollen Verbesserung (MID) der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin			Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %- KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %- KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Skindex-29-Symptomskala (MID=12,282)	64	40 (63)	2,1 [2,1; 3,5]	64	25 (39)	5,0 [2,2; NE]	1,620 [0,979; 2,679]	0,052
KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.4.1 (52)								

Die Zeit bis zu einer klinisch bedeutungsvollen Verbesserung der Skindex29-Symptomskala war mit Brentuximab Vedotin tendenziell kürzer als mit der Kontrolltherapie (HR: 1,620 [95 %-KI: 0,979; 2,679]; $p = 0,052$). Der Median betrug 2,1 Monate in der Brentuximab Vedotin-Gruppe verglichen mit 5,0 Monaten in der Kontrollgruppe.



Number of patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Brentuximab Vedotin	64	44	40	19	12	11	10	9	9	9	9	9	3	2
Methotrexate or Bexarotene	64	41	33	24	17	12	9	8	7	5	5	4	4	2

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutungsvollen Verbesserung der Skindex-29-Symptomdomäne aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 35.1.3.4.1 (52)

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen in der Brentuximab Vedotin-Gruppe eine tendenziell kürzere Zeit bis zu einer klinisch bedeutungsvollen Verbesserung des Skindex-29-Symptomscore (Abbildung 12). Schon nach dem ersten Behandlungszyklus wurden mit Brentuximab Vedotin mehr Verbesserungen der Symptome beobachtet als in der Kontrolltherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine RCT eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.6 Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Die Erfassung der Hautveränderungen durch den Prüfarzt erfolgte mit dem mSWAT, dem allgemein akzeptierten Standardverfahren zur Dokumentation und Quantifizierung kutaner Befunde bei CTCL (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2) (18). Der mSWAT wird in einem Konsens-Statement der führenden internationalen CTCL-Fachgesellschaften ausdrücklich für die Beurteilung der Hautsymptomatik von Patienten mit Mycosis fungoides empfohlen (18).</p> <p>Der mSWAT-Punktwert wird anhand des Anteils der erkrankten Hautareale (in % der Gesamtkörperoberfläche), der mit einem Gewichtungsfaktor 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wird, berechnet (Abbildung 6, Abbildung 7). Der mSWAT-Maximalwert beträgt 400. Die Berechnung des prozentualen Anteils der erkrankten Hautareale erfolgte wie es in der Operationalisierung zum Endpunkt ORR4 beschrieben wurde (Tabelle 4-20, Abbildung 6, Abbildung 7).</p> <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Patch: Läsion jeder Größe ohne Verhärtung oder signifikante Erhöhung gegenüber der umgebenden Haut mit oder ohne Poikilodermie o Plaque: erhöhte oder verhärtete Läsion jeder Größe; Verkrustung, Ulzeration oder Poikilodermie können vorliegen o Tumor: solide oder nodulare Läsion mit Durchmesser ≥ 1 cm plus Nachweis tiefer Infiltration in die Haut und/oder vertikales Wachstum <p>Die mSWAT-Erhebung erfolgte dezentral in den Prüfcentren und gemäß der Konsensus-Empfehlungen von Olsen et al. nach Möglichkeit bei jedem einzelnen Patienten immer durch denselben Arzt (18). Dadurch wurden Beurteiler-bedingte Unterschiede bei ein- und demselben Patienten weitgehend vermieden und die Aussagesicherheit der Bewertungen erhöht.</p> <p>Biopsisch untersuchte Hautläsionen (maximal 5) wurden zum Screening, nach jedem Zyklus, bei EOT und bei den Nachbeobachtungsuntersuchungen seriell fotografiert. Zu denselben Zeitpunkten wurden auch Ganzkörper-Fotografien einschließlich Fotos von Kopf, Rumpf, Beinen, Vorderseite, Rücken und Seiten angefertigt. Zusätzlich zur klinischen mSWAT-Evaluation durch den Prüfarzt wurden die Fotos für einen zentralen Review durch einen unabhängigen Dermatologen im IRF hochgeladen. Dieses Vorgehen entspricht den international empfohlenen Standards (18).</p> <p>Der mSWAT wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Screening, 1. Tag von Zyklus 1 vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation, am Ende eines jeden Zyklus, 30 Tage nach der letzten Dosis der Prüfmedikation (EoT) und bei jeder Nachbeobachtungsuntersuchung nach Beendigung der Studienbehandlung.</p> <p>Anlysiert wird die mittlere maximale prozentuale Veränderung versus Baseline. Zusätzlich wird die Veränderung auf Patientenebene graphisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p>
<p>CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängige Review Facility; ITT: Intention to treat; MWD: Mittelwertdifferenz; mSWAT: Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Beurteilung der Haut (mSWAT) erfolgte bei den einzelnen Patienten dezentral und in der Regel durch denselben Prüfarzt. Eine Verzerrung durch das offene Studiendesign ist aufgrund der subjektiven Beurteilung durch den Prüfarzt nicht auszuschließen.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung) als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die durchschnittliche maximale Veränderung der Hautveränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin N=64					Kontrolltherapie (BEX oder MTX) N=64					Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	Maximale Veränderung vs. Baseline (%)					Maximale Veränderung vs. Baseline (%)						
	N	MW (StD)	Median	Min*	Max**	N	MW (StD)	Median	Min*	Max**	MWD [95% KI]	p-Wert
mSWAT (maximale prozentuale Veränderung)	63	-68,58 (45,45)	-86,9	-100	89,57	61	-32,40 (48,51)	-33,33	-100	103,51	-36,18 [-52,88; -19,47]	<0,001

BEX: Bexaroten; ECOG: KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; StD: Standardabweichung; vs.: versus

* Min: Maximale Reduzierung der Hautveränderungen, d.h. kleinster Wert der Differenz des niedrigsten während der Erhebung gemessenen Wertes und des Baselinewertes

** Max: Maximaler Anstieg der Hautveränderungen, d.h. größter Wert der Differenz des größten während der Erhebung gemessenen Wertes und des Baselinewertes

Quelle: Zusatzanalysen Listing 16.2.2.6 (52)

Die durchschnittliche maximale Veränderung des mSWAT war mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikant größer als mit der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat). Die mittlere maximale Veränderung betrug mit Brentuximab Vedotin -68,58 % im Vergleich zu -32,40 % mit der Kontrolltherapie. Das entspricht einer Mittelwertdifferenz von -36,18 % [95 %-KI: -52,88; -19,47], $p < 0,001$.

Klinisch bedeutet dieses Ergebnis, dass sich mit Brentuximab Vedotin bei allen Patienten die Hautveränderungen im Mittel um mehr als 2 Drittel zurückbildeten, während in der Kontrollgruppe nur eine Rückbildung um ein Drittel erfolgte. Die Einzelergebnisse auf Patientenbasis zeigt die Abbildung 13.

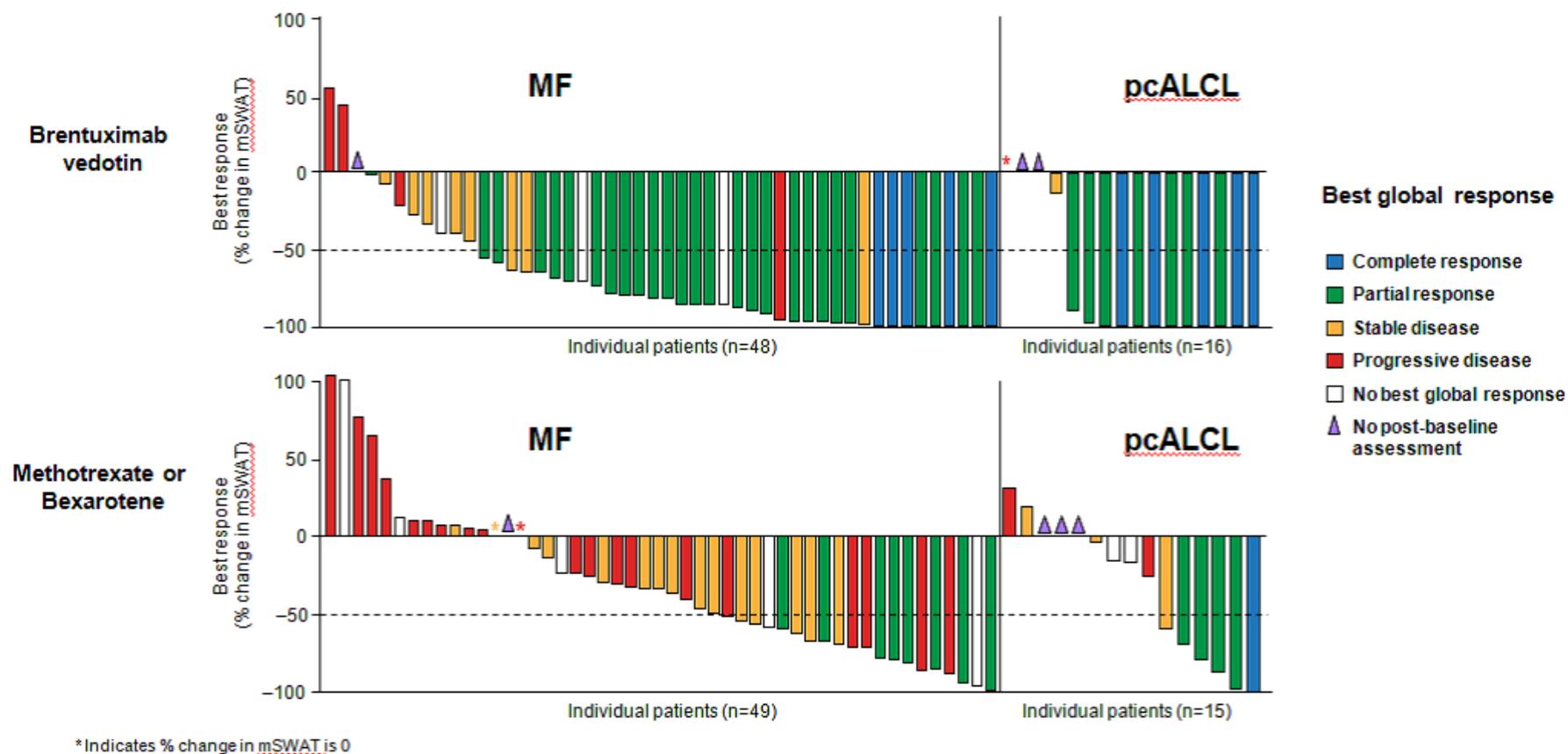


Abbildung 13: Graphische Darstellung der maximalen mSWAT-Veränderungen im Vergleich zu Baseline nach Behandlungsallokation und Krankheits-Subtyp (MF oder pcALCL)

Quelle: CSR Abbildung 14.3.2.7E (53)

Die Abbildung 13 demonstriert die hohe Qualität der mSWAT-Verbesserungen unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Die überwiegende Mehrheit der Brentuximab Vedotin-Patienten erreichte zumindest eine Teilremission der Hautveränderungen (Reduktion des mSWAT-Scores um mehr als 50 %). Diese Verbesserung der Hautveränderungen korrelierte mit einem deutlich besseren objektiven Gesamtansprechen (Voll- oder Teilremission gemäß GRS).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine RCT eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.7 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Das PFS war als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (PD) gemäß IRF oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt, definiert.</p> <p>Die Erhebung der Progression erfolgte mit derselben Methodik wie sie beim Endpunkt Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) beschrieben wurde (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21).</p> <p>Definition der Progression (PD):</p> <p><u>Haut:</u> Progression (PD): Zunahme des mSWAT-Scores um mindestens 25 % gegenüber dem Ausgangsscore; oder Ansprechverlust bei Patienten mit PR oder CR: Zunahme des mSWAT-Scores auf mehr als Nadir plus 50 % des Ausgangs-Scores oder neue Tumore bei Patienten ohne Tumore zu Baseline [MF])</p> <p><u>Lymphknoten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50 % Zunahme der SPD gegenüber dem Ausgangswert der Lymphknoten oder • Jeder neue Lymphknoten mit einem Längsdurchmesser $> 1,5$ cm^p oder einem Durchmesser der kurzen Achse > 1 cm bei einer Längsachse von 1-1,5 cm und histologischem Lymphom-Nachweis (N3 bei MF) oder • Ansprechverlust: > 50 % Zunahme vom SPD-Nadir der Lymphknoten bei Patienten mit PR (oder CR bei pcALCL) <p><u>Innere Organe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50 % Zunahme des SPD eines bei Studienbeginn involviertem Organs oder • Neue Organbeteiligung oder • Ansprechverlust: > 50 % Zunahme vom SPD-Nadir eines früher beteiligten Organs bei Patienten mit PR (CR bei pcALCL) <p><u>Blut:</u> Veränderung von B₀ zu B₂ (starke Blutbeteiligung) oder > 50 % Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert und wenigstens 5000 neoplastische Zellen/μl oder Ansprechverlust bei Patienten mit PR, die zu Studienbeginn B₂ waren: > 50 % Zunahme im Vergleich zum Nadir plus ≥ 5000 neoplastische Zellen/μl.</p> <p>Eine Progression lag vor, wenn in einem der vier Bereiche (Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut) die Kriterien für Progression erfüllt waren.</p> <p><u>Zensurierung:</u> Patienten, die ihr Einverständnis widerriefen, zu denen der Kontakt verloren ging oder die die Studienbehandlung wegen einer nicht dokumentierten Progression abbrachen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Bei Tod oder Progression nach einer versäumten Visite wurde der Patient zum Zeitpunkt Tod oder Progress als progredient eingestuft. Patienten mit einer neuen antineoplastischen Therapie vor einer Progression werden zum Zeitpunkt der Untersuchung, während der die PD dokumentiert wurde, als progredient eingestuft.</p> <p><u>PFS auf Basis der Hautveränderungen durch Prüfarzt</u></p> <p>Als Zusatzanalyse wird das progressionsfreie Überleben auf Basis der Hautveränderungen gemäß Prüfarzt-Beurteilung dargestellt. Das Haut-PFS wurde als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten Progression der Hautsymptomatik/veränderungen oder bis</p>

^p $\geq 1,5$ cm bei pcALCL

<p>zum Tod definiert.</p> <p>Definition der Progression (PD): <u>Haut:</u> Progression (PD): Zunahme des mSWAT-Scores um mehr als 25 % gegenüber dem Ausgangsscore; oder Ansprechverlust bei Patienten mit PR oder CR: Zunahme des mSWAT-Scores auf mehr als Nadir plus 50 % des Ausgangs-Scores oder neue Tumore bei Patienten ohne Tumore zu Baseline [MF]).</p> <p>Als Time-to-Event-Endpunkt wird das progressionsfreie Überleben durch die mediane Zeit bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses, Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (Log-Rank-Test adjustiert für die Ausgangs-Diagnose [MF oder pcALCL]) sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Die PFS-Analysen wurden in der ITT-Population mit Datenschnitt am 31. Mai 2016 durchgeführt.</p>
<p>CR: Vollständige Remission; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängige Review Facility; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; mSWAT: Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool; pcALCL: Primär kutanes, anaplastisches großzelliges Lymphom; PD: Progression; PR: Teilremission; SPD: Summe der Produkte aus langer und kurzer Achse</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Alle PFS-Ereignisse wurden anhand klar definierter Kriterien erfasst und vom IRF überprüft. Allerdings flossen in der Beurteilung von Ansprechen und Progression auch subjektive

Kriterien ein. Aufgrund des offenen Studiendesigns können deshalb Verzerrungen bei der Erfassung des Endpunkts PFS durch die Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) wird daher insgesamt als hoch eingestuft. In vergleichbarer Weise wird auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben auf Basis der Hautsymptomatik als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für PFS gemäß IRF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
PFS	64	36 (56,3)	16,7 [14,9; 22,8]	64	50 (78,1)	3,5 [2,4; 4,6]	0,27 [0,17; 0,43] <0,001

IRF: Unabhängige Review Facility; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: versus
Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.5A (53)

Das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Mycosis fungoides oder primär kutanem anaplastischen großzelligem Lymphom war bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikant besser als mit der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat). 36 (56,3 %) Brentuximab Vedotin-Patienten versus 50 (78,1 %) Kontrollpatienten hatten ein PFS-Ereignis. Brentuximab Vedotin führte beinahe zu einer Vervierfachung der Dauer des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio: 0,27 [95 %-KI: 0,17; 0,43]; p<0,001). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug mit Brentuximab Vedotin 16,7 Monate im Vergleich zu 3,5 Monaten mit der Kontrolltherapie.

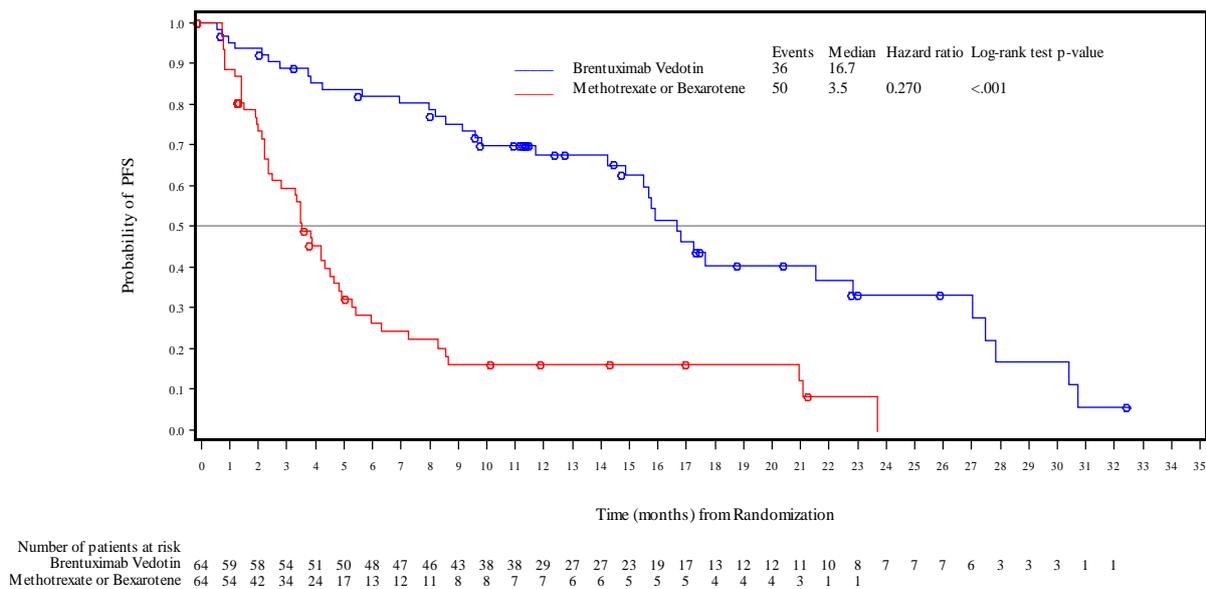


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß IRF

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR, Abbildung 14.3.2.4A (53)

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben sind in Abbildung 14 dargestellt. Nach dem ersten Therapiezyklus zeigt sich bereits ein Vorteil der Brentuximab Vedotin-Therapie im Vergleich zum Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vergrößerte sich im Laufe der Behandlung und blieb bis zum Ende der Therapie erhalten. Sein Maximum erreichte der Unterschied nach einer Behandlungszeit von etwa 9 Monaten.

Das mediane PFS von 16,7 Monaten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe ist für die Patienten von höchster Relevanz. Ein derart langes PFS wurde bisher noch mit keiner anderen Substanz bei kutanen T-Zell-Lymphomen erreicht. Mit Brentuximab Vedotin steht erstmalig eine Substanz zur Verfügung, die das Potential hat, die Krankheitsmorbidity erheblich zu senken.

Progressionsfreies Überleben auf Basis der Hautveränderungen durch Prüfarzt

Tabelle 4-50: Ergebnisse für PFS auf Basis der Hautveränderungen gemäß Prüfarztbeurteilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Haut-PFS	64	33 (51,6)	16,8 [15,5; 27,0]	64	49 (76,6)	3,9 [3,3; 4,9]	0,26 [0,16; 0,42] <0,001

KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: versus
Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.5I (53)

Die Analyse des progressionsfreien Haut-Überlebens der ALCANZA-Studienpopulation zeigte vergleichbare Ergebnisse wie die Gesamt-Analyse des PFS. Das progressionsfreie Haut-Überleben war mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikant besser als mit der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat). 33 (51,6 %) Brentuximab Vedotin-Patienten versus 49 (76,6 %) Kontrollpatienten hatten ein Haut-PFS-Ereignis. Brentuximab Vedotin führte beinahe zu einer Vervierfachung der Dauer des progressionsfreien Haut-Überlebens (Hazard Ratio: 0,26 [95 %-KI: 0,16; 0,42]; p<0,001). Die mediane Dauer des progressionsfreien Haut-Überlebens betrug mit Brentuximab Vedotin 16,8 Monate versus 3,9 Monate mit der Kontrolltherapie.

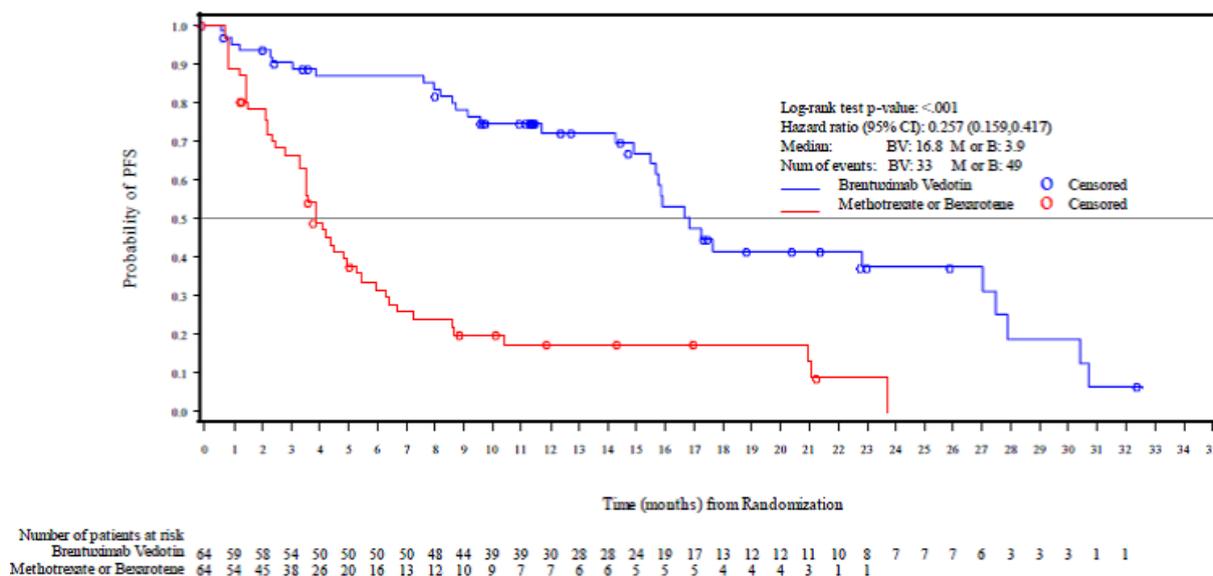


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Haut-PFS gemäß Prüfarztbeurteilung

Quelle: CSR, Abbildung 14.3.2.4I (53)

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Progressionsfreies Haut-Überleben sind in Abbildung 15 dargestellt. Nach dem ersten Therapiezyklus zeigt sich bereits ein Vorteil der

Brentuximab Vedotin-Therapie im Vergleich zum Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vergrößert sich im Laufe der Behandlung und bleibt bis zum Ende der Therapie erhalten. Sein Maximum erreicht der Unterschied nach einer Behandlungszeit von etwa 9 Monaten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine RCT eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.8 Ereignisfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben (EFS)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Das ereignisfreie Überleben (EFS) war ein sekundärer Endpunkt und wurde als Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen (Progression [PD], Behandlungsabbruch unabhängig vom Grund oder Tod jeder Ursache) definiert.</p> <p>Definition der Progression: siehe Endpunkt progressionsfreies Überleben (Tabelle 4-47).</p> <p>Zensierung: Patienten, die die maximale Anzahl der Therapiezyklen erhalten oder kein EFS-Ereignis hatten, wurden zensiert.</p> <p>Das ereignisfreie Überleben wird durch die mediane Zeit bis zum Eintreten eines EFS-Ereignisses, Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (Log-Rank-Test stratifiziert für die Ausgangs-Diagnose [MF oder pcALCL]) sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Die Analyse wurde in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p>
EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD: Progression	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Erhebung dieses Endpunktes basierte auf objektiv zu erhebenden Befunden. EFS-Ereignisse wurden anhand klar definierter Kriterien erfasst. Allerdings flossen in die Beurteilung von Ansprechen und Progression auch subjektive Kriterien ein. Bei der Erfassung des Endpunkts EFS durch die Endpunkterheber können deshalb aufgrund des offenen Studiendesigns Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin			Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
EFS	64	54 (84,4)	9,4 [5,9; 11,7]	64	63 (98,4)	2,3 [1,7; 3,5]	0,29 [0,19; 0,43]	<0,001

KI: Konfidenzintervall; EFS: Ereignisfreies Überleben; vs.: versus
Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.10 (53)

Das Risiko für ein Ereignis (Progression, Behandlungsabbruch oder Tod) war mit Brentuximab mehr als dreimal geringer als mit der Kontrolltherapie (Hazard Ratio: 0,29 [95 %-KI: 0,19; 0,43]; p<0,001). Das mediane Ereignisfreie Überleben betrug mit Brentuximab Vedotin 9,4 Monate, mit der Kontrolltherapie waren es lediglich 2,3 Monate.

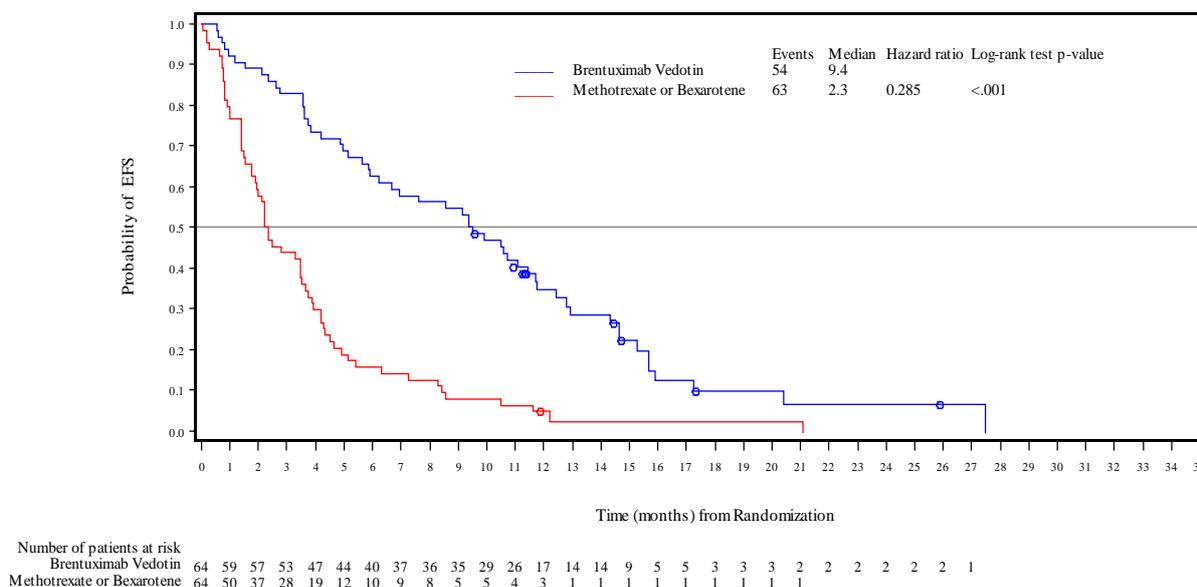


Abbildung 16: Kaplan-Maier-Kurve des Ereignisfreien Überlebens in der ALCANZA-Studie

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung 35.1.3.2.12A (52)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Ereignisfreien Überlebens (siehe Abbildung 16) zeigt eine frühe, bereits nach dem ersten Zyklus sichtbare, deutliche Separierung der Kurven von Brentuximab Vedotin- und Kontrollpatienten. Die EFS-Kurve der Kontrollgruppe fiel steil ab, der Median wurde in der Kontrollgruppe bereits nach 2,3 Monaten erreicht, während das mit

Brentuximab Vedotin erst nach 9,4 Monaten der Fall war. Der Abstand zwischen beiden Kurven nahm während der ersten Zyklen kontinuierlich zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.9 Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten weiteren antineoplastischen Therapie oder bis zum letzten Kontakt bei Patienten, die keine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatten, definiert. Zusätzlich werden in einer Tabelle die einzelnen antineoplastischen Folgetherapien aufgelistet. Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt (Hazard Ratio [95 % KI], Kaplan-Meier-Kurve). Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einem offenen Studiendesign die Kenntnis der Behandlungsallokation die Entscheidung für eine weitere antineoplastische Therapie beeinflusst, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCANZA	Brentuximab Vedotin			Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis TTNT	64	38 (59,4)	14,3 [12,5; 20,4]	64	47 (73,4)	5,5 [3,6; 7,2]	0,24 [0,15; 0,38]	<0,001

KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; TTNT: Nächste antineoplastische Therapie; vs.: versus
Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.13 (53)

Eine antineoplastische Folgetherapie wurde bei 38 (59,4 %) Brentuximab Vedotin- und 47 (73,4 %) Kontroll-Patienten dokumentiert. Brentuximab Vedotin vervierfachte die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (Hazard Ratio: 0,24 [95 %-KI: 0,15; 0,38]; $p < 0,001$).

Im Brentuximab Vedotin-Arm wurden 26 Patienten (41 %) zensiert, davon 18 Patienten wegen keiner antineoplastischen Folgetherapie bis zum letzten Kontakt. In der Kontrollgruppe wurden 17 Patienten (27 %) zensiert, darunter waren jedoch nur 2 Patienten, bei denen bis zum letzten Kontakt keine antineoplastische Folgetherapie eingeleitet worden war.

Eine Übersicht über die einzelnen antineoplastischen Folgetherapien wird in Tabelle 4-57 präsentiert.

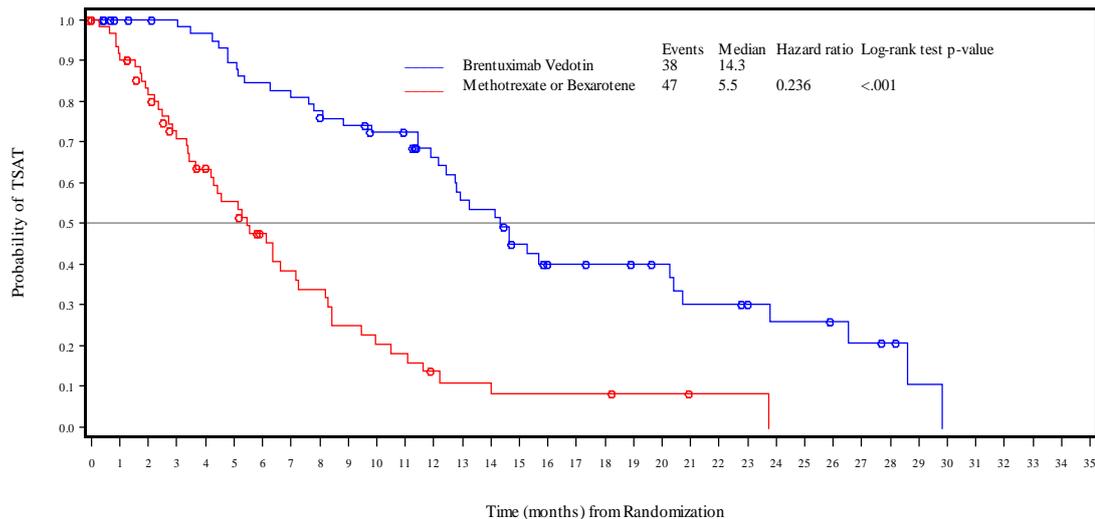
Tabelle 4-57: Übersicht über die antineoplastischen Folgenbehandlungen nach Beendigung der Studienbehandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ALCANZA	
	Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat) N = 64
Patienten mit wenigstens einer antineoplastischen Folgetherapie, n (%)	38 (59,4)	47 (73,4)
Therapietyp, n (%) ^a		
Auf die Haut gerichtete Therapie	17 (44,8)	22 (46,8)
Radiotherapie	12 (31,5)	16 (34,0)
Phototherapie	6 (15,8)	6 (12,8)
Topische Steroide	1 (2,6)	5 (10,6)
Systemische Therapie	34 (89,5)	44 (93,6)
Chemotherapie	23 (60,5)	22 (46,8)
Andere	19 (50,0)	19 (40,4)
Methotrexat	8 (21,1)	6 (12,8)
Immuntherapie	9 (23,7)	5 (10,6)
Bexaroten	6 (15,8)	4 (8,5)
Brentuximab Vedotin	5 (13,2)	29 (61,7)
Andere	5 (13,2)	3 (6,4)
HDACi	4 (10,5)	3 (6,4)
Photopherese	0	1 (2,1)
Andere	1 (2,6)	4 (8,5)
^a Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl der Patienten mit wenigstens einer antineoplastischen Folgetherapie in jeder Spalte.		
HDACi: Histon-Deacetylase-Inhibitor		
Quelle: CSR Tabelle 14.4.4.16 (53)		

Mehr als 90 % der Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie erhielten im Anschluss an die Studienbehandlung eine weitere systemische Therapie. In der Brentuximab Vedotin-

Gruppe waren Chemotherapien mit einem Anteil von 60,5 % die häufigsten systemischen Folgetherapien, während in der Kontrollgruppe Brentuximab Vedotin mit 61,7 % (29 von 47 Patienten) mit Abstand die häufigste Folgetherapie war.

Etwas weniger als die Hälfte der Patienten mit Folgetherapien erhielten auf die Haut gerichtete Folgetherapien.



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Number of patients at risk	64	60	59	58	56	52	49	47	45	42	39	39	31	26	25	19	17	15	14	14	12	9	9	8	6	6	6	4	3	1							
Brentuximab Vedotin	64	60	59	58	56	52	49	47	45	42	39	39	31	26	25	19	17	15	14	14	12	9	9	8	6	6	6	4	3	1							
Methotrexate or Bexarotene	64	56	47	38	33	28	22	17	15	11	9	8	6	4	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1													

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie in der ALCANZA-Studie

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR Abbildung 14.3.2.6 (53)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (Abbildung 17) zeigt eine frühe Separierung der Kurven von Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe, die bereits nach dem ersten Zyklus beginnt. Im weiteren Verlauf nimmt der Abstand zwischen den beiden Kurven kontinuierlich zu. Die Kurve bestätigt den signifikant überlegenen Effekt von Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.10 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Jede Inanspruchnahme medizinischer Leistungen wurde während Studienbehandlung und Nachbeobachtungsperiode dokumentiert. Dabei wurden ambulante Arztbesuche, stationäre Einweisungen und größere diagnostische Prozeduren erfasst.</p> <p>Dargestellt werden die Zahl der Patienten mit wenigsten einer stationären Behandlung, die stationäre Einweisungsrate pro Patientenjahr, die Anzahl der stationären Einweisungen pro Patient, die Gesamtzahl der stationären Behandlungstage pro Patient, die Gründe für stationäre Einweisungen, die Zahl der Patienten mit wenigsten einer ambulanten Behandlung, die Gründe für ambulante Behandlungen sowie die Zahl der Patienten, die mindestens einen Tag bei der Arbeit oder einer anderen Aktivität fehlten.</p> <p>Die Darstellung erfolgt in tabellarischer Form auf Basis der ITT-Population. Als Effektmaße für Gruppenvergleiche werden das relative Risiko oder die Mittelwertdifferenz dargestellt.</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p>
ITT: Intention to treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inanspruchnahme medizinischer Leistungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen war ein sekundärer Endpunkt der Studie, der entsprechend der Studienstandards erhoben wurde. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation einen Einfluss auf die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen hatte, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Inanspruchnahme medizinischer Leistungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie	ALCANZA		
	Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe (BEX / MTX) N = 64	BV versus Kontrolle RR ¹ /MWD ² [95 %-KI] p-Wert
Gesamt-Beobachtungsdauer (in Patientenjahren)	99,4	80,4	
Patienten mit ≥ 1 stationärem Aufenthalt*, n (%)	19 (29,7)	28 (43,8)	0,68 ¹ [0,42; 1,08] 0,142
Stationäre Aufenthalte			
n	19	28	
Mittelwert (StD)	2,6 (2,1)	2,1 (1,7)	0,5 ² [-0,62; 1,62]
Median	2,0	1,5	0,373
Stationäre Aufenthalte pro Patientenjahr, Rate [95 %-KI]	0,49 [0,36; 0,63]	0,75 [0,56; 0,93]	0,53 ¹ [0,01; 19,34] 0,894
Stationäre Aufenthaltstage pro Patient			
n	19	28	
Mittelwert (StD)	104,3 (233,1)	32,4 (27,7)	71,9 ² [-40,99; 184,88]
Median	15,0	20,5	0,198
Wichtigste Gründe für stationäre Aufenthalte (mehr als 10 % der Aufenthalte)**			
Arzneimittelapplikation, n	11	16	
Eingriffe/Diagnostik, n	11	22	
Unerwünschte Ereignisse, n	22	27	
Symptome der Grunderkrankung, n	21	22	
Chemotherapie, n	3	21	
Patienten mit ≥ 1 ambulanten Behandlung, n (%)	38 (59,4)	30 (46,9)	1,27 ¹ [0,91; 1,76] 0,215
Amb. Behandlungen/Patient			
n	38	30	
Mittelwert (StD)	10,8 (16,55)	19,5 (23,04)	-8,7 ² [-18,29; 0,89]
Median	5,0	13,0	p=0,075
Ambulante Behandlungen pro Patientenjahr, Rate [95 %-KI]	4,14 [3,7; 4,5]	7,27 [6,7; 7,9]	0,46 ¹ [0,14; 1,54] 0,338
Wichtigste Gründe für ambulante Behandlungen (≥ 5 % der Behandlungen)**			
Arzneimittelapplikation, n	43	56	
Eingriffe/Diagnostik, n	52	135	
Unerwünschte Ereignisse, n	99	93	
Symptome der	109	263	

Studie	ALCANZA		
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe (BEX / MTX) N = 64	BV versus Kontrolle RR ¹ /MWD ² [95 %-KI] p-Wert
Grunderkrankung, n			
Chemotherapie, n	22	69	
Strahlentherapie, n	20	9	
Patienten mit Fehltagen bei der Arbeit oder anderen Aktivitäten, n (%)	13 (20,3)	9 (14,1)	1,44 ¹ [0,66; 3,14] 0,483
* Aufenthalte in Akut- und Palliativklinken, Hospizen und Intensivstationen; ** Für einen stationären Aufenthalt bzw. ambulante Behandlungen konnte es mehr als einen Grund geben. Amb.: Ambulant; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; StD: Standardabweichung Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.24 (53)			

Es wurden tendenziell weniger BV-Patienten stationär behandelt als Kontrollpatienten (19 vs. 28; RR: 0,68 [95 %-KI: 0,42; 1,08]; p=0,142). Die Anzahl der stationären Aufenthalte pro Patient mit stationärem Aufenthalt war jedoch in der Brentuximab Vedotin-Gruppe numerisch höher 2,6 vs. 2,1; MWD: 0,5 [95 %-KI: -0,62; 1,62]; p=0,373). Die Zahl der stationären Aufenthalte pro Patientenjahr war im Brentuximab Vedotin-Arm numerisch niedriger (0,49 vs. 0,75; RR: 0,53 [95 %-KI: 0,01; 19,34]; p=0,894), die durchschnittliche Aufenthaltsdauer pro stationär behandeltem Patienten jedoch länger (104 vs. 32 Tage; MWD 71,9 [-40,99; 184,88]; p=0,198). Da gleichzeitig der Median im Brentuximab Vedotin-Arm niedriger war (15 vs. 21 Tage), lässt sich der längere Durchschnittswert wahrscheinlich auf einzelne Patienten (maximale stationäre Aufenthaltsdauer im Brentuximab Vedotin-Arm: 921 Tage vs. maximale Dauer von 104 Tagen im Kontrollarm) mit sehr langer stationärer Behandlung zurückführen.

Die wichtigsten Gründe für stationäre Aufenthalte wie Arzneimittelapplikation, Eingriffe/Diagnostik, unerwünschte Ereignisse und Symptome der Grunderkrankung waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig. In der Kontrollgruppe gab es jedoch mehr stationäre Aufenthalte wegen Chemotherapie als in der Brentuximab Vedotin-Gruppe (21 vs. 3).

Ambulante Behandlungen wurden bei 30 Brentuximab Vedotin- und 38 Kontrollpatienten durchgeführt (RR: 1,27 [95 %-KI: 0,91; 1,76]; p=0,215). Die Zahl der ambulanten Behandlungen pro Patient mit ambulanter Behandlung war in der Kontrollgruppe tendenziell höher (10,8 vs. 19,5; MWD: -8,7 [95 %-KI: -18,29; 0,89]; p=0,075). Die Zahl ambulanter Behandlungen pro Beobachtungsjahr war in der BV-Gruppe (4,14) niedriger als in der Kontrollgruppe (7,27; RR: 0,46 [95 %-KI: 0,14; 1,54]; p=0,338). Ambulante Behandlungen wegen Eingriffen/Diagnostik (52 vs. 135), Symptomen der Grunderkrankung (109 vs. 263) und Chemotherapie (22 vs. 69) waren in der Brentuximab Vedotin-Gruppe deutlich seltener

erforderlich als in der Kontrollgruppe, ambulante Behandlungen wegen Bestrahlungen dagegen etwas häufiger (20 vs. 9). Ambulante Behandlungen wegen Arzneimittelapplikation (43 vs. 56) oder unerwünschten Ereignissen (99 vs. 93) erfolgten in beiden Gruppen vergleichbar häufig.

13 Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe vs. 9 Patienten der Kontrollgruppe hatten Fehltag bei der Arbeit oder anderen Aktivitäten (RR: 1,44 [95 %-KI: 0,66; 3,14]; p=0,483).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es lag nur eine Studie vor. Deshalb wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.11 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit dem EQ-5D VAS an den Tagen 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 sowie zu EoT und während der Nachbeobachtungsbesuche erhoben. Der Fragebogen musste von den Patienten ausgefüllt werden, bevor andere Prozeduren der Studie durchgeführt wurden.</p> <p>Die EQ-5D VAS ist eine senkrechte Skala, auf der Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen und eintragen können (61).</p> <p>Die Veränderung des Gesundheitszustandes wird anhand der Veränderung des VAS-Scores zu EoT im Vergleich zu Baseline präsentiert. Dargestellt werden die MWD zwischen den beiden Behandlungsgruppen und die 95 %-Konfidenzintervalle.</p> <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Datenschnitt war der 31. Mai 2016.</p>
EoT: Visite zum Behandlungsende; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimension visuelle Analog-Skala; MWD: Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analog-Skala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und

andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Der Endpunkt wurde offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA Endpunkt	Brentuximab Vedotin (N = 64)			Kontrolltherapie (BEX oder MTX) (N = 64)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie (BEX oder MET) MWD [95 %-KI]; p-Wert
	Baseline	EoT	Veränderung vs. Baseline	Baseline	EoT	Veränderung vs. Baseline	
Vollständig ausgefüllte Fragebögen, n (%)	62 (96,9)	47 (73,4)	46 (71,9)	57 (89,1)	39 (60,9)	35 (54,7)	
Mittelwert (StD)	60,6 (20,26)	63,2 (25,05)	0,8 (25,72)	61,7 (23,61)	61,3 (22,08)	-2,0 (26,25)	2,8 [-8,79; 14,39]; p=0,632
Median	61,5	65,0	0,5	65	60,0	1,0	
^a Ereignisse pro Behandlungsjahr BEX: Bexaroten; EoT: Visite zum Behandlungsende; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; MTX: Methotrexat; StD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analog-Skala; vs.: versus Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.23C (53)							

Signifikante Unterschiede des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) zwischen Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe wurden nicht beobachtet. In der Brentuximab Vedotin-Gruppe nahm der mittlere EQ-VAS-Score bis zum Behandlungsende um 0,8 Punkte (Verbesserung) zu, während in der Kontrollgruppe eine Abnahme um 2,0 Punkte (Verschlechterung) beobachtet wurde. Die Mittelwertdifferenz betrug 2,8 [95 %-KI: -8,79; 14,39]; p=0,632).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es lag nur eine Studie vor. Deshalb wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) - RCT

4.3.1.3.1.3.1 FACT-G – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von FACT-G

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Der Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire (FACT-G) wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten, die wegen onkologischer Erkrankungen behandelt werden, zu beurteilen. Die in der ALCANZA-Studie verwendete Version 4 setzt sich aus 27 Items zusammen und gliedert sich in vier Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliches Wohlbefinden • Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie • seelisches Wohlbefinden • Funktionsfähigkeit. <p>Der FACT-G Gesamt-Score wird durch Addition der Subskalen-Scores gebildet. Der FACT-G bewährte sich bereits in früheren klinischen Studien bei Patienten mit CTCL (62). Validität, Zuverlässigkeit und Sensitivität des FACT-G gegenüber Veränderungen wurden in Validierungsstudien gezeigt (63). Der G-BA akzeptierte den FACT-G bereits in früheren Nutzenbewertungs-Verfahren (42).</p> <p><u>Aufbau des Fragebogens:</u> Jede Domäne des Fragebogens enthält zwischen sechs und sieben Fragen, die vom Patienten mit einer fünfstufigen Likert-Skala aufsteigend von „überhaupt nicht“ (0 Punkte) über ein bisschen (1 Punkt) bis „sehr viel (4 Punkt)“ beantwortet werden können. Über alle Items hinweg wird der Gesamt-Score als Abbild der Lebensqualität des Patienten ermittelt. Der möglichen Score-Werte reichen von 0-108. Höhere Scores zeigen eine bessere Lebensqualität an.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen wurde an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 sowie zu EoT und während der Nachbeobachtungsbesuche vor der Durchführung jeder weiteren Studienprozedur von den Patienten ausgefüllt. Dadurch sollte verhindert werden, dass Interaktionen zwischen Arzt und Patient Einfluss auf die Beantwortung der Fragen haben.</p> <p><u>Analysen:</u> Der FACT-G wird anhand des Anteils von Patienten mit minimaler klinisch bedeutsamer Differenz (MID) versus Baseline und als Zeit bis zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung präsentiert. Als MID für den FACT-G Gesamt-Scores wurden in der Literatur Werte von 3-7 angegeben und validiert (63, 64). Die in diesen Analysen verwendete MID von 4 beruht auf einer MID-Ableitung, die Anker- und Distributionsbasierte Verfahren kombinierte (64). Für die FACT G-Subgruppen wird in der Literatur eine MID von 2 berichtet (63).</p> <p>Für alle dichotomen Endpunkte wurden Odds Ratios, Risikodifferenzen und relative Risiken mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne MID-Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten FACT-G-Erhebung vor oder zu EoT zensiert.</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p>
<p>CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom; EoT: Visite zum Behandlungsende; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapie General Questionnaire; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention to treat; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz;</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-G, Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Der FACT-G-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur HRQoL-Erfassung von Patienten mit unterschiedlichen Malignomen.

Der Endpunkt wurde offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Um die Aussagekraft der Daten einzuschätzen, wurde die Adhärenz der Patienten anhand der Rücklaufquote der FACT-G-Fragebögen analysiert (siehe Tabelle 4-66). Dabei wurde die Rücklaufquote als Quotient aus der Anzahl der beantworteten Fragebögen und der Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm definiert.

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für FACT-G-Fragebogen in der ITT-Population (Compliance)

Studie	Brentuximab Vedotin (n=64)		BEX oder MTX (n=64)	
	Patienten n ^a	Rücklaufquote n (%)	Patienten n	Rücklaufquote n (%)
ALCANZA				
Studienbeginn	64	63 (98,4)	63	62 (98,4)
Zyklus 2	60	58 (96,7)	57	51 (89,5)
Zyklus 4	55	53 (96,4)	36	36 (100)
Zyklus 6	46	43 (93,5)	30	28 (93,3)
Zyklus 8	41	39 (95,1)	16	15 (93,8)
Zyklus 10	38	37 (97,4)	15	15 (100)
Zyklus 12	33	28 (84,8)	10	10 (100)
Zyklus 14	27	27 (100)	6	6 (100)
Zyklus 16	23	21 (91,3)	5	5 (100)
EoT	57	47 (82,5)	60	43 (71,7)
BEX: Bexaroten; EoT: Visite zum Behandlungsende; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; MTX: Methotrexat Quelle: CSR Tabelle 14.3.1.25B (53)				

Die Rücklaufquoten der FACT-G-Fragebögen waren sehr hoch. Durchweg füllten ≥ 70 % der Patienten unter Risiko (Studienbehandlung) die Fragebögen aus.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für FACT-G (Patienten mit MID-Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
FACT-G, Gesamtscore (MID=4)	64	36 (56)	64	32 (50)	1,29 [0,64; 2,58]	1,13 [0,81; 1,56]	0,88 [0,64; 1,23]	6,25 [-11; 23,5]	0,480
FACT-G, Domäne körperliches Wohlbefinden (MID=2)	64	40 (63)	64	36 (56)	1,30 [0,64; 2,63]	1,11 [0,83; 1,48]	0,90 [0,68; 1,20]	6,25 [-10,7; 23,2]	0,473
FACT-G, Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie (MID=2)	64	30 (47)	64	29 (45)	1,07 [0,53; 2,13]	1,03 [0,71; 1,51]	0,97 [0,66; 1,41]	1,56 [-15,7; 18,8]	0,86
FACT-G, Domäne seelisches Wohlbefinden (MID=2)	64	28 (44)	64	25 (39)	1,21 [0,6; 2,45]	1,12 [0,74; 1,69]	0,89 [0,59; 1,35]	4,7 [-12,4; 21,7]	0,592
FACT-G, Domäne Funktionsfähigkeit (MID=2)	64	37 (58)	64	30 (47)	1,55 [0,77; 3,12]	1,23 [0,88; 1,72]	0,81 [0,58; 1,14]	10,94 [-6,26; 28,1]	0,218

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
n = Patienten mit MID-Verbesserung
BEX: Bexaroten; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.4.2 (52)

Die Analysen des Lebensqualitäts-Fragebogens FACT-G ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Zahl der Patienten mit MID-Verbesserungen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die relativen Risiken für klinisch relevante Verbesserungen betragen für den FACT-G-Gesamtscore (Brentuximab Vedotin vs. Kontrollgruppe) 1,13 ([95 %-KI: 0,81; 1,56]; p=0,480), für die Domäne Körperliches Wohlbefinden 1,11

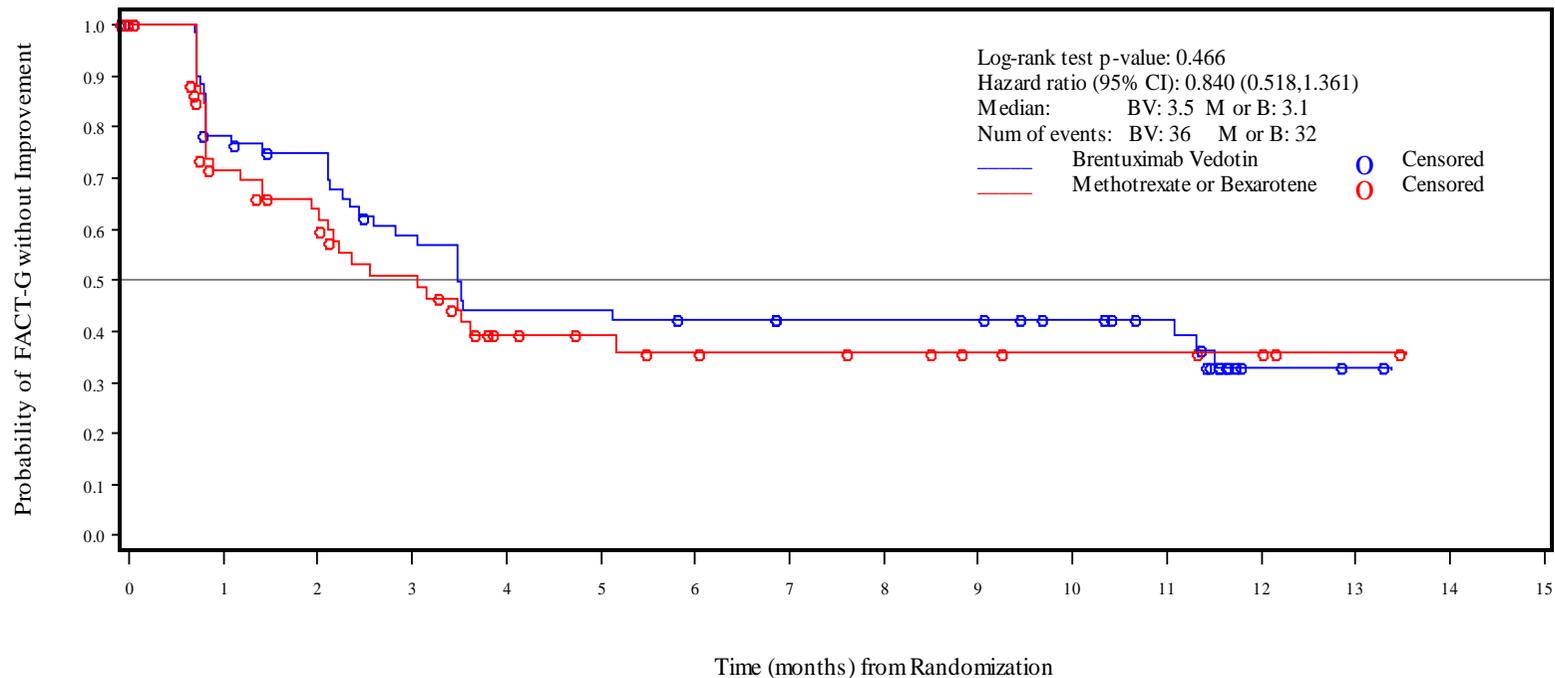
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

([95 %-KI: 0,83; 1,48]; p=0,473), für die Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie 1,03 ([95 %-KI: 0,71; 1,51]; p=0,86), für die Domäne seelisches Wohlbefinden 1,12 ([95 %-KI: 0,74; 1,69]; p=0,592) und für die Domäne Funktionsfähigkeit 1,23 ([95 %-KI: 0,88; 1,72]; p=0,218). Die Analysen zeigen, dass die Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe trotz der potentiell toxischeren Therapie eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität wie die Patienten der Kontrollgruppe hatten.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch bedeutungsvollen Verbesserung (MID) des FACT-G-Gesamt-Score sowie der FACT-G-Subdomänen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALCANZA	Brentuximab Vedotin			Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)			Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie		
	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %- KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %- KI]	Hazard Ratio [95 %- KI]	p-Wert
FACT-G, Gesamtscore (MID=4)	64	36 (56)	3,5 [2,4; 11,3]	64	32 (50)	3,1 [1,9; 5,2]	0,840 [0,518; 1,361]	0,466	
FACT-G, Domäne körperliches Wohlbefinden (MID=2)	64	40 (63)	2,3 [2,1; 6,4]	64	36 (56)	2,2 [1,2; 4,0]	0,881 [0,557; 1,393]	0,573	
FACT-G, Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie (MID=2)	64	30 (47)	10,1 [3,6; NE]	64	29 (45)	3,2 [1,4; NE]	0,726 [0,432; 1,218]	0,214	
FACT-G, Domäne seelisches Wohlbefinden (MID=2)	64	28 (44)	11,3 [3,5; NE]	64	25 (39)	6,2 [2,5; NE]	0,799 [0,464, 1,378]	0,408	
FACT-G, Domäne Funktionsfähigkeit (MID=2)	64	37 (58)	3,6 [2,6; 8,0]	64	30 (47)	3,5 [2,2; NE]	1,013 [0,624; 1,643]	0,958	
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; NE: Nicht erreicht; vs.: versus									
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.4.2 (52)									

Die Analysen der Zeit bis zu einer klinisch bedeutungsvollen Verbesserung des FACT-G-Gesamtscores sowie der FACT-G-Subdomänen zeigten vergleichbare Ergebnisse mit Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie. Die Hazard Ratio für den FACT-G-Gesamtscore betrug 0,840 [95 %-KI: 0,518; 1,361]; p=0,466, für die Domäne körperliches Wohlbefinden 0,881 [95 %-KI: 0,557; 1,393]; p=0,573, für die Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie 0,726 [95 %-KI: 0,432; 1,218]; p=0,214, für die Domäne seelisches Wohlbefinden 0,799 [95 %-KI: 0,464, 1,378]; p=0,408 und für die Domäne Funktionsfähigkeit 1,013 [95 %-KI: 0,624; 1,643]; p=0,958.

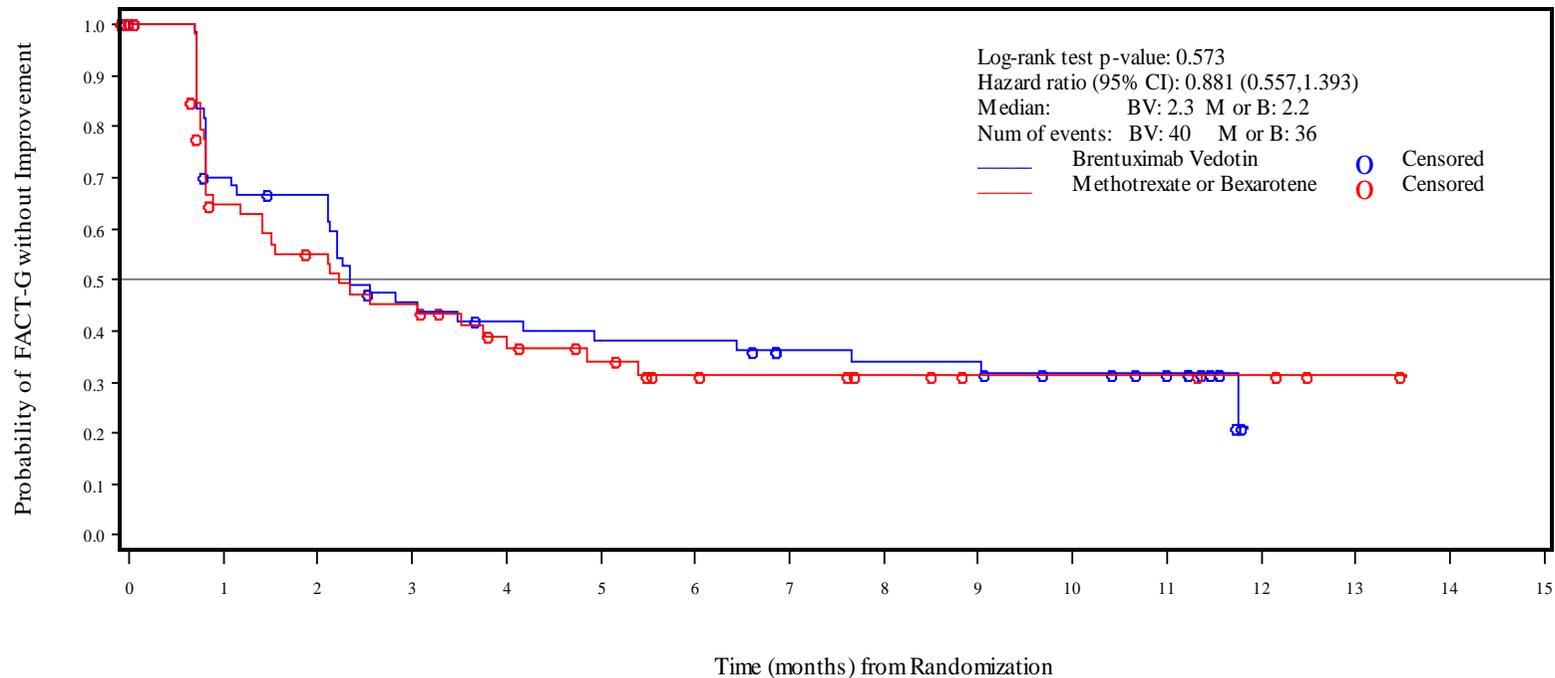


Number of patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Brentuximab Vedotin	64	46	42	32	24	24	22	20	20	20	20	17	14	2	1
Methotrexate or Bexarotene	64	37	31	23	13	11	9	8	7	5	5	4	4	3	1

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung des FACT-G-Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=4)

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 35.1.3.4.2 (52)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung (MID) des FACT-G-Gesamtscores zeigt keine relevanten Unterschiede der Kurven von Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe (Abbildung 18). Die beiden Kurven verlaufen während des gesamten Beobachtungszeitraums vergleichbar.



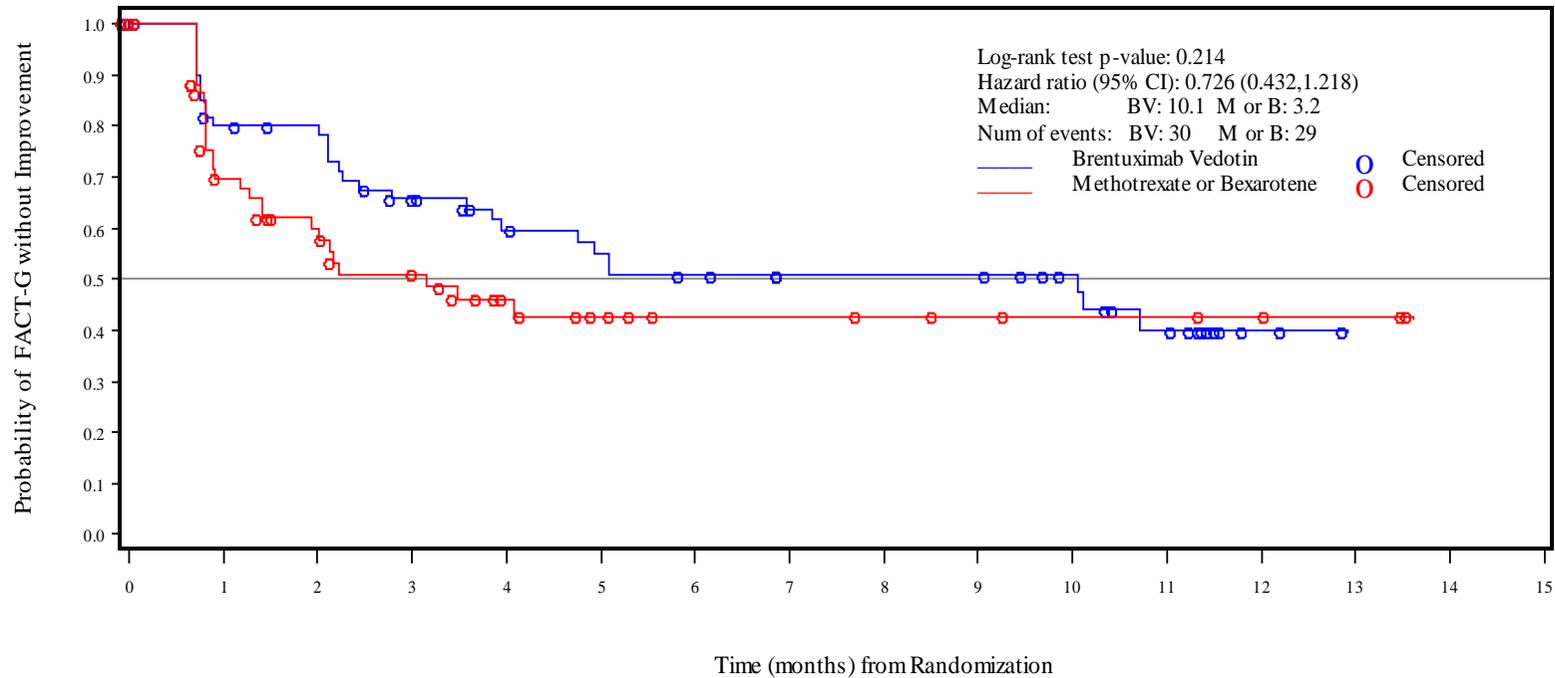
Number of patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Brentuximab Vedotin	64	41	38	25	22	20	20	16	15	15	12	10	3	1	
Methotrexate or Bexarotene	64	34	28	23	17	13	9	8	6	4	4	4	3	1	

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne körperliches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2)

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 35.1.3.4.2 (52)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung (MID) der FACT-G-Domäne körperliches Wohlbefinden

zeigt keine relevanten Unterschiede der Kurven von Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe (Abbildung 19). Die beiden Kurven verlaufen während des gesamten Beobachtungszeitraums vergleichbar.

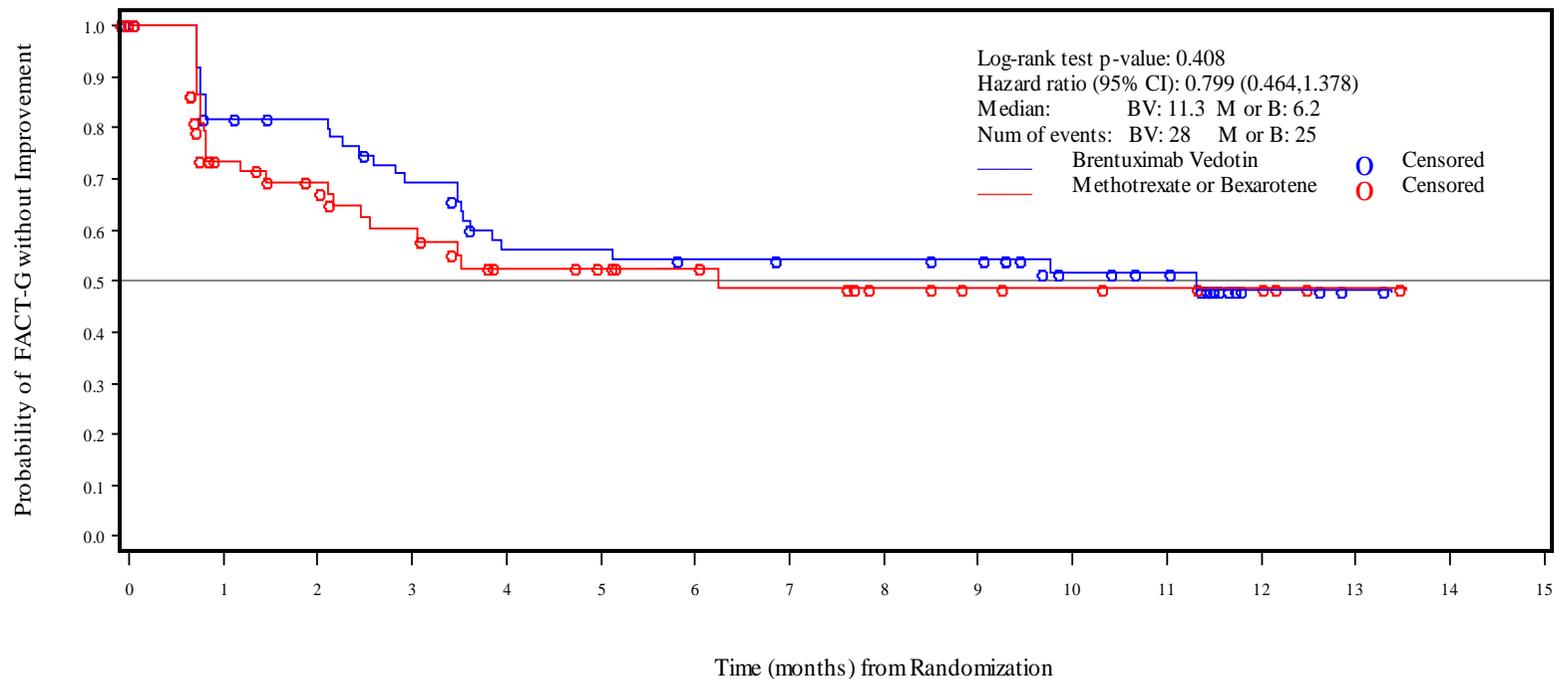


Number of patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Brentuximab Vedotin	64	47	45	35	28	25	22	19	19	19	15	10	2	2			
Methotrexate or Bexarotene	64	36	28	22	15	10	7	7	6	5	4	4	3	2			

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2)

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 35.1.3.4.1 (52)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung (MID) der FACT-G-Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie zeigt bis zum 5. Monat in der Kontrollgruppe eine leicht höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung (Abbildung 20). Ab dem 5. Monat verlaufen die beiden Kurven vergleichbar.

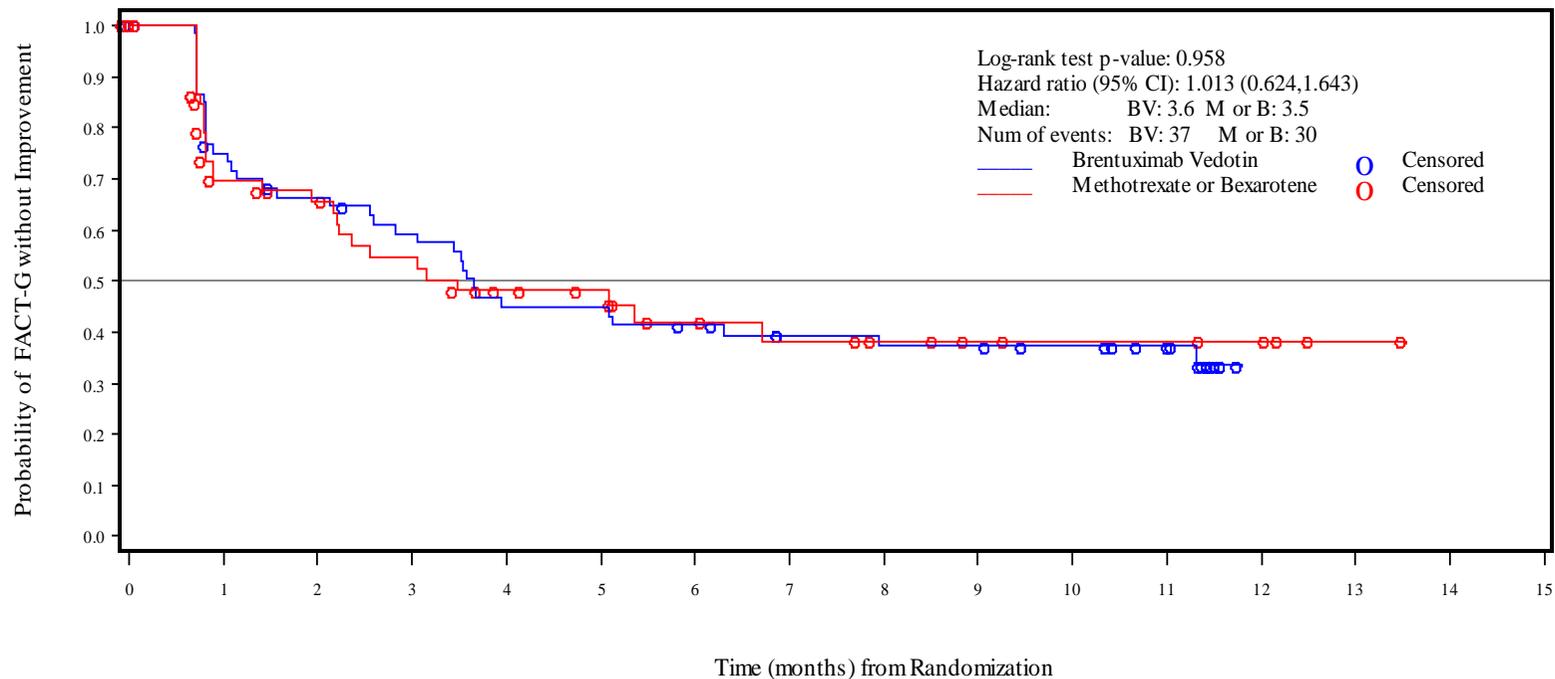


	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Number of patients at risk																
Brentuximab Vedotin	64	48	46	38	29	29	27	26	26	25	18	16	3	1		
Methotrexate or Bexarotene	64	36	31	25	18	17	14	12	9	7	6	5	4	1		

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne seelisches Wohlbefinden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2)

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 35.1.3.4.1 (52)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung (MID) der FACT-G-Domäne seelisches Wohlbefinden zeigt nur zu Beginn einen kleinen Unterschied zwischen Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe (Abbildung 21). Ab dem 4. Monat verlaufen die beiden Kurven vergleichbar.



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Number of patients at risk																
Brentuximab Vedotin	64	44	38	33	25	25	22	18	17	17	15	12	4	1		
Methotrexate or Bexarotene	64	35	31	25	19	17	12	10	8	6	5	5	4	1		

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung der FACT-G-Domäne Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MID=2)

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 35.1.3.4.1 (52)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verbesserung (MID) der FACT-G-Domäne Funktionsfähigkeit zeigt keine relevanten Unterschiede der Kurven von Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe (Abbildung 22). Die beiden Kurven verlaufen während des gesamten Beobachtungszeitraums vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3.2 Skindex-29 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Skindex-29-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p>Der Skindex-29-Fragebogen ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Beurteilung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität durch den Patienten. Er setzt sich aus 29 Fragen zusammen, die drei Domänen (Symptome, Emotionen, Körperfunktion) zugeordnet werden. Für jeden Punkt wird ein Scoring-System verwendet: nie (0); selten (1); manchmal (2); oft (3); immer (4). Der Gesamt-Score wird durch lineare Transformation in eine Skala von 0 (kein Einfluss auf die Lebensqualität) bis 100 (maximale Auswirkungen auf die Lebensqualität) konvertiert.</p> <p>Der Fragebogen wurde an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 sowie zu EoT und während der Nachbeobachtungsbesuche als erstes vor Durchführung jeder weiteren Studienprozedur von den Patienten ausgefüllt. Dadurch sollte verhindert werden, dass Interaktionen zwischen Arzt und Patient die Beantwortung der Fragen beeinflussen.</p> <p>Für die Beurteilung von Veränderungen der Dermatologie-spezifischen HRQoL werden der Skindex-29-Gesamtscore und die Subdomänen für Emotionen und Körperfunktionen präsentiert. Die Symptom-Domäne des Skindex-29 wurde der Endpunkt-Kategorie Morbidität zugeordnet und wird dort gesondert präsentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).</p> <p><u>Analyse:</u> Analysiert wurden die Zahl der Patienten mit MID-Verbesserung in beiden Behandlungsgruppen sowie die Zeit bis zur MID-Verbesserung. Die MID wurde mit 3 Verteilungs-basierten Methoden berechnet (0,5 StD-Verfahren, Cohen's Moderate Effect Size sowie Standardfehler des Mittelwerts (SEM)). Für die MID-Analysen wurde jeweils der größte, mit diesen drei Verfahren berechnete Wert verwendet. Dieses Vorgehen orientiert sich an dem Verfahren, das im Skindex-29 Symptomdomäne Analyseplan für die Symptom-Domäne präspezifiziert wurde (59).</p> <p>Für alle dichotomen Endpunkte wurden Odds Ratios, Risikodifferenzen und relative Risiken mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p><u>Zensierung:</u> Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Skindex-29-Untersuchung vor oder zum Zeitpunkt der EoT zensiert.</p> <p>Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p>
<p>CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom; EoT: Visite zum Behandlungsende; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; StD: Standardabweichung</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skindex-29 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Der Skindex-29-Fragebogen ist ein validiertes Dermatologie-spezifisches Instrument zur Beurteilung der Gesundheits-assozierten Lebensqualität durch den Patienten.

Der Endpunkt wurde offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Um die Aussagekraft der Daten einzuschätzen, wurde die Adhärenz der Patienten anhand der Rücklaufquote bei der Skindex-29-Erhebung analysiert. Dabei wurde die Rücklaufquote als Quotient aus der Anzahl der beantworteten Fragebögen und der Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm definiert.

Die Rücklaufquoten der Skindex-29-Fragebögen waren sehr hoch (siehe Tabelle 4-39). Durchweg füllten ≥ 70 % der Patienten unter Risiko (Studienbehandlung) die Fragebögen aus.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Skindex-29 (Patienten mit MID-Verbesserungen von Gesamt-Score und den Subdomänen Emotionen sowie Funktionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Skindex-29-Gesamtcore (MID=10,515)	64	39 (60,9)	64	27 (42,2)	2,14 [1,06; 4,33]	1,44 [1,02; 2,05]	0,69 [0,49; 0,98]	18,8 [1,74; 35,8]	0,035
Skindex-29-Subdomäne Emotionen (MID=11,470)	64	39 (60,9)	64	25 (39,1)	2,43 [1,20; 4,95]	1,56 [1,09; 2,24]	0,641 [0,45; 0,92]	21,9 [4,97; 38,8]	0,014
Skindex-29-Subdomäne Funktionen (MID=12,409)	64	30 (46,9)	64	16 (25,0)	2,65 [1,25; 5,6]	1,88 [1,14; 3,09]	0,53 [0,32; 0,88]	21,9 [5,69; 38,1]	0,010

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
n = Patienten mit MID-Verbesserung
BEX: Bexaroten; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.1.3.4.1 (52)

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin führte bei statistisch signifikant mehr Patienten zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen von Skindex-29-Gesamtscore sowie der Skindex-29-Subdomänen Emotionen und Funktionen als die Behandlung mit der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Arztes). Das relative Risiko (Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie) betrug für den Gesamtscore 1,44 [95 % KI: 1,02; 2,05], p=0,035, für die Subdomäne Emotionen 1,56 [95 % KI: 1,09; 2,24], p=0,014 und für die Subdomäne Funktionen 1,88 [95 % KI: 1,14; 3,09], p=0,010. Brentuximab Vedotin deckt den therapeutischen Bedarf durch Linderung der krankheitsbedingten Symptome. Patienten, die Brentuximab Vedotin innerhalb der ALCANZA-Studie erhielten, erreichten im Mittel eine um 20 % stärkere Reduktion der Symptome als Patienten im Kontrollarm.

Die Ergebnisse belegen eine klinisch relevante Verbesserung der Dermatologie-assoziierten Lebensqualität bei signifikant mehr Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Brentuximab Vedotin verbesserte bei signifikant mehr

Patienten sowohl den Skindex-29-Gesamt-Score als auch die alle drei Subdomänen Symptome, Emotionen und Funktionalität in klinisch bedeutsamer Weise (Tabelle 4-40, Tabelle 4-71). Dieses Ergebnis bedeutet, dass signifikant weniger Patienten unter der Hautsymptomatik leiden und das CTCL bei signifikant weniger Patienten klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die emotionalen und funktionellen Komponenten der Dermatologie-assoziierten Lebensqualität hatten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es lag nur eine Studie vor. Deshalb wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
ALCANZA	<p><u>Definitionen:</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung definiert. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert sind, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten, mit ein.</p> <p>Anormale Laborwerte wurden nicht zwangsläufig als UE eingestuft, es sei denn der Wert führte zu einem Abbruch oder einer Verzögerung der Studienbehandlung.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.</p> <p>Als <u>schweres unerwünschtes Ereignis</u> wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p> <p>Als <u>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</u> wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse:</u> Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte.</p> <p><u>Tod unter Behandlung: Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.</u></p> <p><u>Kodierung:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.</p> <p>Der Beobachtungsraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einem UE/SUE usw.).</p> <p>Folgende Ereignisse werden basierend auf der Sicherheitspopulation (SAS) berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis (UE) inkl. Darstellung nach PT, bei UE die bei $\geq 10\%$ der Patienten innerhalb eines Behandlungsarms auftraten • Patienten mit ≥ 1 Schwerwiegendem Unerwünschtem Ereignis (SUE) • Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3 • Patienten mit einem Unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte • Tod unter Behandlung <p>Berechnet wurden Odds Ratios, Risikodifferenzen und Relative Risiken mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie die p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test (dichotome Analyse).</p>

<p>Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p> <p>Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden zusätzlich als Sicherheitsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periphere Neuropathien (SMQ) • SOC Infektionen und Infestationen bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 • Neutropenie • Infusions-assoziierte Reaktionen.
<p>HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: UE unter Therapie (Treatment Emergent Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis; TESAE: SUE unter Therapie (Treatment Emergent Serious Adverse Event)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCANZA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Unerwünschte Ereignisse wurden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tag 30 nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet. Wegen des offenen Studiendesigns sind jedoch Verzerrungen bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse nicht auszuschließen.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis (UE)	66	63 (95,5)	62	56 (90,3)	2,25 [0,54; 9,42]	1,06 [0,96; 1,16]	0,94 [0,86; 1,04]	5,13 [-3,8; 14,0]	0,26
Patienten mit ≥ 1 Schwerwiegendem Unerwünschtem Ereignis (SUE)	66	19 (28,8)	62	18 (29,0)	0,99 [0,46; 2,12]	0,99 [0,58; 1,71]	1,01 [0,58; 1,72]	-0,24 [-16,0; 15,5]	0,98
Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3	66	27 (40,9)	62	29 (46,8)	0,79 [0,39; 1,59]	0,87 [0,59; 1,30]	1,15 [0,77; 1,69]	-5,87 [-23,0; 11,3]	0,506
Patienten mit einem Unerwünschtem Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	66	16 (24,2)	62	5 (8,1)	3,65 [1,25; 10,7]	3,0 [1,17; 7,71]	0,33 [0,13; 0,85]	16,2 [3,82; 28,5]	0,0139
Tod unter Behandlung	66	4 (6,1)	62	0	n.b.	n.b.	n.b.	6,06 [0,30; 11,8]	0,04979

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 BEX: Bexaroten; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: CSR Tabelle 14.4.1.1 (53)

In beiden Behandlungsgruppen wurden bei vergleichbar vielen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (95 % vs. 90 %; RR: 1,06 [95 %-KI: 0,96; 1,16]; p=0,26). Die Raten der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschte Ereignis (29 % vs. 29 %; RR: 0,99 [95 %-KI: 0,58; 1,71]; p=0,98) und mit mindetens einem schweren unerwünschte Ereignis (NCI CTCAE Grad 3 oder höher; 27 % vs. 29 %; RR: 0,87 [95 %-KI: 0,59; 1,30]; p=0,506) unterschieden sich ebenfalls nicht. Unerwünschte Ereignisse die zum Abbruch der Studienbehandlung führten traten statistisch signifikant häufiger im Brentuximab Vedotin-Arm auf (24 % vs. 8 %, RR: 3,0 [95 %-KI: 1,17; 7,71]; p=0,139).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT ≥ 10 % der Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin	Kontrollgruppe (BEX oder MTX)
Endpunkt	N = 66 n (%)	N = 62 n (%)
Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis	63 (95)	56 (90)
Periphere sensorische Neuropathie	30 (45)	1 (2)
Übelkeit	24 (36)	8 (13)
Diarrhö	19 (29)	4 (6)
Fatigue	19 (29)	17 (27)
Pyrexie	11 (17)	11 (18)
Pruritus	11 (17)	8 (13)
Erbrechen	11 (17)	3 (5)
Alopezie	10 (15)	2 (3)
Verminderter Appetit	10 (15)	3 (5)
Arthralgie	8 (12)	4 (6)
Myalgie	8 (12)	2 (3)
Asthenie	7 (11)	5 (8)
Peripheres Ödem	7 (11)	6 (10)
Generalisierter Pruritus	7 (11)	1 (2)
Makulopapulöses Exanthem	7 (11)	3 (5)
Dyspnoe	7 (11)	0
Kopfschmerzen	5 (8)	6 (10)
Anämie	3 (5)	6 (10)
Hautinfektion	2 (3)	7 (11)
Hypertriglyzeridämie	1 (2)	11 (18)
BEX: Bexaroten; MTX: Methotrexat		
Quelle: CSR Tabelle 14.4.1.3E (53)		

Die Zahl der Patienten mit einem Unerwünschten Ereignis war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Häufigste unerwünschte Ereignisse (PT) waren periphere sensorische Neuropathie (Brentuximab Vedotin: 45 %, Kontrollgruppe 2 %), Übelkeit (36 % vs. 13 %). Fatigue (29 % vs. 27 %) und Diarrhö (29 % vs. 6 %). Hypertriglyzeridämien wurden in der Kontrollgruppe bei deutlich mehr Patienten berichtet als in der Brentuximab Vedotin Vedotin-Gruppe (18 % vs. 2 %). Anämien und Hautinfektionen waren unter der Kontrolltherapie ebenfalls häufiger (5 % vs. 10 % bzw. 3 % vs. 11 %).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Periphere Neuropathie (SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALCANZA	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (BEX oder MTX)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 UE periphere Neuropathie (SMQ)	66	44 (67)	62	4 (6)	29 [9,32; 90,2]	10,3 [3,95; 27,1]	0,011 [0,04; 0,25]	60,2 [47,3; 73,1]	<0,001

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 BEX: Bexaroten; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis
 Quelle: CSR Tabelle 14.4.1.16 (53)

Periphere Neuropathien (SMQ) waren mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als mit der Kontrolltherapie. Das relative Risiko eine periphere Neuropathie zu entwickeln betrug 10,3 ($p < 0,001$).

Tabelle 4-77: Komplette Rückbildungen und Verbesserungen von peripheren Neuropathien

Studie	ALCANZA	
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 44*	Kontrollgruppe (Bexaroten oder Methotrexat) N = 4*
Bei EoT		
Patienten mit kompletter Rückbildung oder Verbesserung von PN, n (%)	23 (52,3)	1 (25,0)
Patienten mit kompletter Rückbildung aller PN, n (%)	7 (15,9)	1 (25,0)
Patienten mit Verbesserung von PN, n (%)	16 (36,4)	0
Patienten ohne komplette Rückbildung oder Verbesserung eines PN	21 (47,7)	3 (75,0)
Patienten mit fortbestehenden PN bei EoT, (%)	35 (79,5)	3 (75,0)
Maximal Schweregrad 1	21 (47,7)	1 (25,0)
Maximal Schweregrad 2	11 (25,0)	2 (50,0)
Maximal Schweregrad 3	3 (6,8)	0
Bei der letzten Nachbeobachtungsuntersuchung		
Patienten mit kompletter Rückbildung oder Verbesserung von PN, n (%)	36 (81,8)	1 (25,0)
Patienten mit kompletter Rückbildung aller PN, n (%)	22 (50,0)	1 (25,0)
Patienten mit Verbesserung von PN, n (%)	14 (31,8)	0
Patienten ohne komplette Rückbildung oder Verbesserung eines PN, n (%)	8 (18,2)	3 (75,0)
Patienten mit fortbestehenden PN bei der letzten Nachbeobachtung, (%)	22 (50,0)	3 (75,0)
Maximal Schweregrad 1	17 (38,6)	1 (25,0)
Maximal Schweregrad 2	5 (11,4)	2 (50,0)
Maximal Schweregrad 3	0	0
* Patienten mit AE periphere Neuropathie EoT: Visite zum Behandlungsende; PN: Periphere Neuropathie Quelle: CSR Tabelle 14.4.1.18 (53)		

Die unter Brentuximab Vedotin beobachteten unerwünschte Ereignisse der SMQ periphere Neuropathie waren in der Regel reversibel. Bis zur EoT (Behandlungsende) wurden bei 23 der 44 betroffenen Patienten (52,3 %) komplette Rückbildungen (7 Patienten, 15,9 %) oder Verbesserungen (16 Patienten, 36,4 %) berichtet. Patienten mit zu EoT fortbestehenden peripheren Neuropathien hatten in 47,7 % der Fälle einen maximalen Schweregrad von 1 und in 25,0 % der Fälle einen maximalen Schweregrad von 2. Lediglich bei 3 Patienten (6,8 %) betrug der maximale Schweregrad 3.

Bis zur letzten Nachbeobachtungsuntersuchung bildeten sich bei den weitaus meisten Patienten die UE periphere Neuropathie (81,8 %) ganz oder teilweise wieder zurück. Bei 22 von 44 Patienten (50 %) hatten sich die Ereignisse bis Beobachtungsende komplett zurückgebildet, bei 14 Patienten (31,8 %) wurde eine Verbesserung dokumentiert. Lediglich in 8 Fällen (18,2 %) wurde keine komplette Rückbildung/Verbesserung des UE periphere Neuropathie berichtet.

In der Kontrollgruppe wurden bei 4 Patienten ein unerwünschtes Ereignis periphere Neuropathie berichtet. Bei einem Patienten bildete sich dieses UE bis zur letzten Nachbeobachtungsuntersuchung wieder komplett zurück, in 3 Fällen (75 %) bestand die periphere Neuropathie fort (einmal Schweregrad 1, zweimal Schweregrad 2).

Tabelle 4-78: Unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und Infestationen bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie sowie Infusions-assoziierte Reaktionen

Studie	Brentuximab Vedotin	Kontrollgruppe (BEX oder MTX)	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie			
	N = 66	N = 62	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
ALCANZA						
Patienten mit dritt- und viertgradiger Neutropenie (NCI CTCAE), n (%)	3 (4,5)	2 (3,2)	1,43 [0,23; 8,85]	1,41 [0,24; 8,15]	1,32 [-5,36; 8,0]	0,7013
Patienten mit UE Infektionen und Infestationen (SOC) ^b , n (%)	1 (1,5)	1 (1,6)	0,94 [0,057; 15,33]	0,94 [0,06; 14,69]	-0,098 [-4,40; 4,205]	0,965
Cellulitis, n (%)	1 (1,5)	0	n.b.	n.b.	1,515 [-1,43; 4,46]	0,3324
Infektion an Inzisionsstelle	0	1 (1,6)	n.b.	n.b.	-1,613 [-4,75; 1,52]	0,3040
Untere Atemwegsinfektion	1 (1,5)	0	n.b.	n.b.	1,515 [-1,43; 4,46]	0,3324
Otitis externa	0	1 (1,6)	n.b.	n.b.	-1,613 [-4,75; 1,52]	0,3040
Hautinfektion	0	1 (1,6)	n.b.	n.b.	-1,613 [-4,75; 1,52]	0,3040
Tinea cruris	0	1 (1,6)	n.b.	n.b.	-1,613 [-4,75; 1,52]	0,3040
Obere Atemwegsinfektion	1 (1,5)	0	n.b.	n.b.	1,515 [-1,43; 4,46]	0,3324
Patienten mit Infusions-assoziiertes Reaktion, n (%) ^c	9 (13,6)	0	0	0	13,64 [5,36; 21,9]	0,003
Patienten mit Infusions-assoziiertes Reaktion, NCI CTCAE Grad 3 oder höher	2 (3,0)	0	0	0	3,03 [-1,105; 7,17]	0,169
Patienten mit Infusions-assoziiertes Reaktion, die zum Abbruch der Studienbehandlung führte	1 (1,5)	0	n.b.	n.b.	1,515 [-1,43; 4,46]	0,3324
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test						
^b Patienten mit Infektionen, die innerhalb von 7 Tagen nach der Laboruntersuchung oder während der dritt/viertgradigen Neutropenie-Episode begannen						
^c In der Kontrollgruppe wurden 0 Ereignisse berichtet, da die Kontrolltherapie oral verabreicht wurde.						
NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis						
Quellen: CSR Tabellen 14.4.1.26, 14.4.1.12A (53)						

3 (4,5 %) Patienten der Brentuximab Vedotin- und 2 (3,2 %) Patienten der Kontrollgruppe entwickelten Grad 3 oder Grad 4 Neutropenien. Infektionen/Infestationen (SOC) im zeitlichen Zusammenhang mit dritt- und viertgradigen Neutropenien traten in der Brentuximab Vedotin und in der Kontrollgruppe vergleichbar häufig auf.

Bei 9 (13,6 %) Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe wurden Infusions-assoziierte Reaktionen beobachtet. Bei 2 Patienten wurde diese Reaktion als dritt- oder höhergradiges UE eingestuft. Lediglich bei einem Patienten führten Infusions-assoziierte Reaktionen zum Abbruch der Studienbehandlung. In der Kontrollgruppe waren keinen Infusions-assoziierten Reaktionen möglich, da die Kontrolltherapie oral verabreicht wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in dieses Nutzendossier nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aufgrund der Vorgaben des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln für Orphan Drugs sowie aufgrund der geringen Patientenzahlen in der vorliegenden ALCANZA-Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt (11, 65)

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin wird anhand der ALCANZA-Zulassungsstudie bestimmt. Die ALCANZA-Zulassungsstudie ist eine randomisierte, offene, multizentrische direkt-vergleichende Phase-III-Studie, die die Behandlung von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu einer Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten nach Maßgabe des Arztes untersucht. Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen, CD30+ Patienten mit rezidivierender oder refraktärer MF oder pcALCL, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Die Ergebnisse der ALCANZA-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Mehr als 80 % der Patienten waren Kaukasier, ein beträchtlicher Anteil der Patienten stammt aus der Europäischen Union (n=68; 52 %) und deutsche Prüfbereitschaften beteiligten sich aktiv an der Studie (2 deutsche Zentren schlossen 5 Patienten ein). Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards für die Behandlung von MF/pcALCL-Patienten durchgeführt (19, 20, 27, 52, 55).

Sowohl die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie Kutane Lymphome als auch die Vorgänger-Version empfehlen Brentuximab Vedotin im Vorgriff auf die zu erwartende Zulassung für die Indikation CTCL (41, 55). Die in der Studie verwendeten Vergleichstherapien (Bexaroten oder Methotrexat jeweils oral nach Maßgabe des Prüfarztes) werden in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie Kutane Lymphome als auch in der Vorversion für die systemische Behandlung von Patienten mit CTCL explizit empfohlen und entsprechen deshalb dem deutschen Versorgungsstandard (41, 55).

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit.

Die Ergebnisse der nachfolgend dargestellten Endpunkte beziehen sich jeweils auf den Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2016.

Die Tabelle 4-79 fasst die im Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse der ALCANZA-Studie zu patientenrelevanten Endpunkten von Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie zusammen.

Tabelle 4-79: Übersicht über die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten ALCANZA-Studie

Endpunkt	Brentuximab Vedotin N=64	Kontrolle BEX oder MTX N=64	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
Mortalität			
Gesamtüberleben, n (%)	15 (23,4)	14 (21,9)	HR: 0,89 [0,43; 1,84]; p=0,742
Ein-Jahresüberleben, KM % [95 %-KI]	90,3 [79,7; 95,5]	76,1 [62,4; 85,4]	
Morbidität			
Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate, n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)	RR: 4,50 [2,27; 8,90]; p<0,001
Objektive Ansprechrate, n (%)	43 (67,2)	13 (20,3)	RR: 3,31 [1,98; 5,53]; p<0,001
Objektive Ansprechrate ≥ 6 Monate, n (%)	28 (43,8)	6 (9,4)	RR: 4,67 [2,07; 10,5]; p<0,001
Objektive Ansprechrate ≥ 8 Monate, n (%)	25 (39,1)	6 (9,4)	RR: 4,2 [1,83; 9,47]; p<0,001
ORR4 Haut, n (%)	41 (64,1)	10 (15,6)	RR: 4,1 [2,25; 7,46]; p<0,001
Vollständige Remission, n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)	RR: 10 [1,32; 75,84]; p=0,005
Vollständige Hautremission, n (%)	17 (26,6)	1 (1,6)	RR: 17 [2,33; 124]; p<0,001
Zeit bis zum Ansprechen, n (%)	43 (67,2)	13 (20,3)	HR: 2,31 [1,23; 4,34]; p=0,006
Median, Monate [95 %-KI]	2,3 [2,1; 4,4]	NE [3,6; NE]	
Zeit bis zum Haut-Ansprechen, n (%)	47 (73,4)	19 (29,7)	HR: 2,49 [1,46; 4,24]; p<0,001
Median, Monate [95 %-KI]	2,1 [1,4; 2,3]	5,4 [3,6; NE]	
Dauer des Ansprechen, N/n (%)	43/22 (51,2)	13/5 (38,5)	HR: 1,03; [0,38; 2,79]; p=n.s. ^a
Median, Monate [95 %-KI]	15,1 [9,7; 25,5]	18,3 [3,5; 18,4]	
Dauer des Hautansprechens, N/n (%)	47/19 (40,4)	19/8 (42,1)	HR: 0,47 [0,19; 1,12]; p=n.s. ^a
Median, Monate [95 %-KI]	20,6 [14,1; 25,7]	18,3 [3,5; 18,9]	
Reduktion der Hautsymptome (Skindex-29, Symptome; Patientenbeurteilung)			RR: 1,6 [1,116; 2,29]; p=0,0083 MWD: -18,9 [-26,6; -11,2]; p<0,001
Patienten mit MID-Verbesserung, n (%)	40 (62,5)	25 (39,1)	
Maximale Verbesserung, n MW (StD)	58 -27,96 (26,88)	54 -8,62 (17,01)	
Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung), n	63	61	MWD: -36,18 [-52,88; -19,47]; p<0,001
Maximale prozentuale Verbesserung, MW (StD)	-68,58 (45,45)	-32,40 (48,51)	
Progressionsfreies Überleben, n (%)	36 (56,3)	50 (78,1)	HR: 0,27 [0,17; 0,43]; p<0,001
Median, Monate [95 %-KI]	16,7 [14,9; 22,8]	3,5 [2,4; 4,6]	
Progressionsfreies Hautüberleben, n (%)	33 (51,6)	49 (76,6)	HR: 0,26 [0,16; 0,42]; p<0,001
Median, Monate [95 %-KI]	16,8	3,9	

Endpunkt	Brentuximab Vedotin N=64	Kontrolle BEX oder MTX N=64	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
	[15,5; 27,0]	[3,3; 4,9]	
Ereignisfreies Überleben, n (%) Median, Monate [95 %-KI]	54 (84,4) 9,4 [5,9; 11,7]	63 (98,4) 2,3 [1,7; 3,5]	HR: 0,29 [0,19; 0,43]; p<0,001
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie, n (%) Median, Monate [95 %-KI]	38 (59,4) 14,3 [12,5; 20,4]	47 (73,4) 5,5 [3,6; 7,2]	HR: 0,24 [0,15; 0,38]; p<0,001
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen			
Patienten mit ≥1 stationärem Aufenthalt, n (%)	19 (29,7)	28 (43,8)	RR: 0,68 [0,42; 1,08]; p=0,142
Stationäre Aufenthalte, n MW (StD)	19 2,6 (2,1)	28 2,1 (1,7)	MWD: 0,5 [-0,62; 1,62]; p=0,373
Stationäre Aufenthalte pro Patientenjahr, Rate [95 %-KI]	0,49 [0,36; 0,63]	0,75 [0,56; 0,93]	RR: 0,53 [0,01; 19,34]; p=0,894
Stationäre Aufenthaltstage pro Patient, n MW (StD)	19 104,3 (233,1)	28 32,4 (27,7)	MWD: 71,9 [-40,99; 184,9]; p=0,198
Patienten mit ≥1 ambulanten Behandlung, n (%)	38 (59,4)	30 (46,9)	RR: 1,27 [0,91; 1,76]; p=0,215
Amb. Behandlungen/Patient, n MW (StD)	38 10,8 (16,55)	30 19,5 (23,04)	MWD: -8,7 [-18,29; 0,89]; p=0,075
Ambulante Behandlungen pro Patientenjahr, Rate [95 %-KI]	4,14 [3,7; 4,5]	7,27 [6,7; 7,9]	RR: 0,46 [0,14; 1,54]; p=0,338
Patienten mit Fehltagen bei der Arbeit oder anderen Aktivitäten, n (%)	13 (20,3)	9 (14,1)	RR: 1,44 [0,66; 3,14]; p=0,483
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Veränderung vs. Baseline, MW (StD)	0,8 (25,72)	-2,0 (26,25)	MWD: 2,8 [-8,79; 14,39]; p=0,632
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-G (MID-Verbesserung)			
Gesamtscore, n (%)	36 (56)	32 (50)	RR: 1,13 [0,81; 1,56]; p=0,480
Domäne körperliches Wohlbefinden, n (%)	40 (63)	36 (56)	RR: 1,11 [0,83; 1,48]; p=0,473
Domäne Verhältnis zu Freunden, Bekanntem, Familie	30 (47)	29 (45)	RR: 1,03 [0,71; 1,51]; p=0,86
Domäne seelisches Wohlbefinden	28 (44)	25 (39)	RR: 1,12 [0,74; 1,69]; p=0,592
Domäne Funktionsfähigkeit	37 (58)	30 (47)	RR: 1,23 [0,88; 1,72]; p=0,218
Skindex-29 (MID-Verbesserung)			
Gesamtscore	39 (61)	27 (42)	RR: 1,44 [1,02; 2,05]; p=0,035
Subdomäne Emotionen	39 (61)	25 (39)	RR: 1,56 [1,09; 2,24]; p=0,014
Subdomäne Funktionen	30 (47)	16 (25)	RR: 1,88 [1,14; 3,09]; p=0,010
Sicherheit	N=66	N=62	
Patienten mit ≥1 Unerwünschtem	63 (95)	56 (90)	RR: 1,06 [0,96; 1,16]; p=0,26

Endpunkt	Brentuximab Vedotin N=64	Kontrolle BEX oder MTX N=64	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
Ereignis, (%)			
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis, n (%)	19 (29)	18 (29)	RR: 0,99 [0,58; 1,71]; p=0,98
Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis (\geq Grad 3), n (%)	27 (41)	29 (47)	RR: 0,87 [0,59; 1,30]; p=0,506
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, n (%)	16 (24)	5 (8)	RR: 3,0 [1,17; 7,71]; p=0,0139
^a Exakte Werte lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor BEX: Bexaroten; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate; RR: Relatives Risiko; Std: Standardabweichung; SMQ: Standardized MedDRA Query; vs.: versus			

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben (OS): Das Gesamtüberleben war mit Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie vergleichbar (Hazard Ratio: 0,89 [95 %-KI: 0,43; 1,84]; p=0,742). Die Analyse zeigte, dass die Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe trotz der potentiell toxischeren Therapie ein vergleichbares Überleben hatten wie die Patienten der Kontrollgruppe. Zudem sind die Ergebnisse dieses Endpunktes durch ein erhebliches Cross-over von Patienten der Kontrollgruppe zu Brentuximab Vedotin (29 Kontrollpatienten wurden auf Brentuximab Vedotin umgestellt) potentiell zugunsten der Vergleichsgruppe verzerrt. Aufgrund der langen Nachbeobachtungsdauer der Studie, der Möglichkeit zur Therapie mit Brentuximab Vedotin nach einer Progression im Placebo-Arm sowie der Möglichkeit subsequeute weitere toxische Therapien zu erhalten, ist jedoch von keiner validen Aussage zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung auszugehen. Alle diese Faktoren nehmen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Endpunktkategorie Morbidität

Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4): Die Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate war der primäre Endpunkt der ALCANZA-Studie. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin war mit einer mehr als viermal größeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, ein mindestens 4 Monate anhaltendes objektives Ansprechen zu erreichen, als mit der Kontrolltherapie Bexaroten bzw. Methotrexat (Relatives Risiko: 4,50 [95 %-KI: 2,27; 8,90]; p<0,001). Sensitivitätsanalysen der Endpunkte ORR6 (Objektive Ansprechrate ≥ 6 Monate; Relatives Risiko: 4,67 [95 %-KI: 2,07; 10,5]; p<0,001) und ORR8 (Objektive Ansprechrate ≥ 8 Monate; Relatives Risiko: 4,2 [95 %-KI: 1,83; 9,47]; p<0,001), die beide ebenfalls signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin-Patienten zeigten, bestätigten die Validität der Ergebnisse für den Endpunkt ORR4.

Die Gesamtansprechrate unabhängig der Mindestansprechdauer war mit Brentuximab Vedotin mehr als dreimal so hoch wie mit der Kontrolltherapie (Relatives Risiko: 3,31 [95 %-KI: 1,98; 5,53]; $p < 0,001$).

Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, hatten auch eine mehr als vierfach höhere Wahrscheinlichkeit für ein mindestens 4 Monate anhaltendes Ansprechen der Haut als Patienten in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 4,1 [95 %-KI: 2,25; 7,46]; $p < 0,001$).

Brentuximab Vedotin induzierte bei mehr als viermal so vielen Patienten wie die Kontrolltherapie einen dauerhaften (mindestens 4 Monate anhaltenden), qualitativ hochwertigen Rückgang der CTCL-Symptome, inklusive einer mindestens 50 %igen Rückbildung der Hautsymptome. Dies stellt einen großen, bisher noch nicht erreichten patientenrelevanten Nutzen für CTCL-Patienten dar.

Vollständige Remission (CR): Mit Brentuximab bildeten sich bei 10 von 64 Patienten die CTCL-Symptome vollständig zurück, mit der Kontrolltherapie erreichte nur ein Patient eine vollständige Remission. Das relative Risiko für eine vollständige Remission betrug 10 [95 %-KI: 1,32; 75,84]; $p = 0,005$.

Bei gesonderter Betrachtung der Hautsymptomatik (vollständige Hautremission) betrug das relative Risiko zugunsten von Brentuximab Vedotin 17 [95 %-KI: 2,33; 124]; $p < 0,001$. Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe hatten also eine 17-mal höhere Wahrscheinlichkeit, eine vollständige Rückbildung ihrer Hautsymptome zu erreichen.

Eine vollständige Remission bedeutet für den Patienten das komplette Fehlen von Anzeichen und Symptomen der Erkrankung. Der Patient ist symptom- und krankheitsfrei und hat keine CTCL-bedingten Beschwerden und Beeinträchtigungen.

Die in diesem Endpunkte gezeigte Wirksamkeit entspricht einem dramatischen Effekt, der erreicht wird, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt bzw. erreicht, da die Werte nicht als starre Grenze zu interpretieren sind. Ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden (9).

Zeit bis zum Ansprechen: Brentuximab Vedotin halbierte signifikant die Zeit bis zum CTCL-Ansprechen im Vergleich zur Kontrolltherapie. Das Hazard Ratio betrug 2,31 [95 %-KI: 1,23; 4,34]; $p = 0,006$. Auch die Zeit bis zum Ansprechen der Haut-Symptomatik wurde mit Brentuximab Vedotin mehr als halbiert (Hazard Ratio: 2,49 [95 %-KI: 1,46; 4,24]; $p < 0,001$).

Eine schnelle Rückbildung der CTCL-Symptome hat für den Patienten eine große Bedeutung: Die Beeinträchtigungen durch das CTCL nehmen spürbar ab, der Patient merkt rasch den gewünschten Behandlungseffekt statt u.U. eine längere, mit Nebenwirkungen belastete, letztlich aber manchmal noch nicht einmal zum Erfolg führende Behandlung ertragen zu müssen.

Dauer des Ansprechens (DOR): Die Dauer des Ansprechens der Patienten mit objektivem Ansprechen (ORR) war in Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe vergleichbar lang (Hazard Ratio: 1,03 [95 %-KI: 0,38; 2,79]; $p=n.s.$). Es hatten jedoch mehr als dreimal so viele Brentuximab Vedotin-Patienten ein ORR ($n=43$) wie Kontrollpatienten ($n=13$). Mit median 15,1 bzw. 18,3 Monaten (Brentuximab Vedotin bzw. Kontrollen) war die Dauer des Ansprechens in beiden Gruppen klinisch bedeutungsvoll.

Die Dauer des Hautansprechens unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,47 [95 %-KI: 0,19; 1,12]; $p=n.s.$). Allerdings hatten deutlich mehr Brentuximab Vedotin-Patienten ein Haut-Ansprechen ($n=47$) als Kontrollpatienten ($n=19$). Mit median 20,6 bzw. 18,3 Monaten (BV bzw. Kontrollen) war die Dauer des Hautansprechens klinisch bedeutungsvoll.

Die Dauer des Ansprechens entspricht der Zeit, während der der Patient von der CTCL-Therapie durch einen erheblichen oder vollständigen Rückgang der Krankheitsanzeichen und -Symptome profitiert. Mit Brentuximab war zwar die mediane Dauer des Ansprechens vergleichbar wie mit der Kontrolltherapie, wegen der erheblichen höheren Zahl von Patienten mit Ansprechen profitierten jedoch die Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe erheblich stärker.

Hautsymptome (Patientenbeurteilung): Brentuximab Vedotin reduzierte die CTCL-Symptome gemäß Skindex-29-Symptomdomäne (Patientenbeurteilung) signifikant stärker als die Kontrolltherapie. Das relative Risiko für eine klinisch relevante Verbesserung (MID) betrug 1,6 [95 %-KI: 1,116; 2,29]; $p=0,0083$ zugunsten von Brentuximab Vedotin. Zusätzlich war die maximale Symptom-Verbesserung in der Brentuximab Vedotin-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (MWD -18,9 [95 %-KI: -26,6; -11,2]; $p<0,001$).

Die durchschnittliche maximale Veränderung des mSWAT war mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikant größer als mit der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat). Die mittlere maximale Veränderung betrug mit Brentuximab Vedotin -68,58 % im Vergleich zu -32,40 % mit der Kontrolltherapie. Das entspricht einer Mittelwertdifferenz von -36,18 % [95 %-KI: -52,88; -19,47], $p<0,001$. Klinisch bedeutet dieses Ergebnis, dass sich mit Brentuximab Vedotin bei allen Patienten die Hautveränderungen im Mittel um mehr als 2 Drittel zurückbildeten, während in der Kontrollgruppe nur eine Rückbildung um ein Drittel erfolgte.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten erreichte mit Brentuximab Vedotin zumindest eine Teilremission der Hautveränderungen (Reduktion des mSWAT-Scores um ≥ 50 %). Die Verbesserung der Hautsymptomatik korrelierte mit einem deutlich besseren objektiven Gesamtansprechen (Voll- oder Teilremission gemäß GRS).

Die Patienten leiden erheblich unter den CTCL-Symptomen, z.B. aufgrund von Schmerzen, Brennen und Juckreiz der Haut und/oder Entstellungen des äußeren Erscheinungsbildes, die zu sozialen Stigmatisierungen führen können. Eine Reduktion der Symptome bedeutet für den Patienten eine geringere Krankheitslast, d.h. eine insgesamt geringere Beeinträchtigung durch das CTCL.

Progressionsfreies Überleben (PFS): Brentuximab Vedotin reduzierte das Risiko für ein PFS-Ereignis (Progression oder Tod) beinahe auf ein Viertel im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,27 [95 %-KI: 0,17; 0,43]; $p < 0,001$ zugunsten von Brentuximab Vedotin. Das Risiko für ein Haut-PFS-Ereignis wurde mit Brentuximab Vedotin ebenfalls auf beinahe ein Viertel im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die Hazard Ratio betrug 0,26 [95 %-KI: 0,16; 0,42]; $p < 0,001$ zugunsten von Brentuximab Vedotin.

Das mediane PFS von 17 Monaten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe ist für die Patienten von höchster Relevanz. Ein derart langes PFS wurde bisher noch mit keiner anderen Substanz bei kutanen T-Zell-Lymphomen erreicht. Mit Brentuximab Vedotin steht erstmalig eine Substanz zur Verfügung, die das Potential hat, die Krankheitsmorbidity erheblich zu senken.

Das progressionsfreie Überleben bildet bei CTCL-Patienten primär das Fortschreiten der Erkrankung ab. Da Mycosis fungoides und pcALCL chronisch progredient verlaufen, bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression eine insgesamt verlangsamte Krankheitsprogression, d.h. auch längere Perioden der Symptombefreiheit bzw. mit geringerer Symptomatik/Beeinträchtigung sowie eine verzögerte Zunahme der Symptome.

Ereignisfreies Überleben (EFS): Brentuximab Vedotin verbesserte das ereignisfreie Überleben signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,29 [95 %-KI: 0,19; 0,43]; $p < 0,001$. Das entspricht einer Reduktion des Risikos für ein EFS-Ereignis um mehr als zwei Drittel.

Das ereignisfreie Überleben bildet bei CTCL-Patienten vergleichbar zum PFS primär das Fortschreiten der Erkrankung ab. Da Mycosis fungoides und pcALCL chronisch progredient verlaufen, bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Ereignis eine verlangsamte Krankheitsprogression.

Zeit bis zur nächsten antineoplastische Therapie: Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin war mit einer Vervielfachung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe assoziiert. Die Hazard Ratio betrug 0,24 [95 %-KI: 0,15; 0,38]; $p < 0,001$.

Die Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie bedeutet aus Sicht des Patienten, dass die aktuelle Behandlung (d.h. die Studienbehandlung) versagt hat. Die Dauer bis zur nächsten antineoplastischen Therapie ist ein funktionelles und klinisch relevantes Maß für die Effektivität einer CTCL-Therapie. Für den Patienten bedeutet die Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie weniger Optionen für die weitere Behandlung und die Belastung durch eine weitere, potentiell aggressivere Behandlung.

Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen: Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen war in Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe vergleichbar, signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. Trotz längerer Beobachtungsdauer mit Brentuximab Vedotin wurden tendenziell weniger Brentuximab Vedotin- als

Kontrollpatienten stationär behandelt (19 vs. 28; RR: 0,68 [95 %-KI: 0,42; 1,08]; p=0,142). Die Anzahl der stationären Aufenthalte pro Patient mit stationärem Aufenthalt war jedoch mit Brentuximab Vedotin numerisch höher 2,6 vs. 2,1; MWD: 0,5 [95 %-KI: 0,62; 1,62]; p=0,373). Die Zahl der stationären Aufenthalte pro Patientenjahr war im Brentuximab Vedotin-Arm numerisch niedriger (0,49 vs. 0,75; RR: 0,53 [95 %-KI: 0,01; 19,34]; p=0,894), die durchschnittliche Aufenthaltsdauer pro stationär behandeltem Patienten jedoch länger (104 vs. 32 Tage; MWD 71,9 [-40,99; 184,88]; p=0,198).

Ambulante Behandlungen wurden bei 30 Brentuximab Vedotin- und 38 Kontrollpatienten durchgeführt (RR: 1,27 [95 %-KI: 0,91; 1,76]; p=0,215). Die Zahl der ambulanten Behandlungen pro Patient mit ambulanter Behandlung war in der Kontrollgruppe tendenziell höher (10,8 vs. 19,5; MWD: -8,7 [95 %-KI: -18,29; 0,89]; p=0,075). Die Zahl ambulanter Behandlungen pro Beobachtungsjahr war in der Brentuximab Vedotin-Gruppe (4,14) niedriger als in der Kontrollgruppe (7,27; RR: 0,46 [95 %-KI: 0,14; 1,54]; p=0,338). 13 Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe vs. 9 Patienten der Kontrollgruppe hatten Fehltag bei der Arbeit oder anderen Aktivitäten (RR: 1,44 [95 %-KI: 0,66; 3,14]; p=0,483).

Eine geringere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen entlastet die Solidargemeinschaft und bedeutet für den Patienten eine Verminderung krankheitsassoziierter Beeinträchtigungen.

Gesundheitszustand (EQ-5D): Die Veränderungen des Gesundheitszustands gemessen mit dem EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline waren in Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe vergleichbar (MWD: 2,8 [-8,79; 14,39]; p=0,632).

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-G: Im Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire (FACT-G) zeigten sich weder im Gesamtscore noch in den Subdomänen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten mit MID-Verbesserung war in beiden Studienarmen vergleichbar. Trotz der im Vergleich zur Kontrolltherapie höheren Toxizität von Brentuximab Vedotin war die onkologie-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, mit der HRQoL in der Kontrollgruppe vergleichbar.

Skindex-29: Die Dermatologie-assoziierte gesundheitsbezogene Lebensqualität, bestimmt mit dem Skindex-29, war mit Brentuximab Vedotin signifikant besser als mit der Kontrolltherapie. Signifikant mehr Brentuximab Vedotin-Patienten als Kontrollpatienten erreichten MID-Verbesserungen des Skindex-29-Gesamtscore (RR: 1,44 [95 %-KI: 1,02; 2,05]; p=0,035) und der Subdomänen Emotionen (RR: 1,56 [95 %-KI: 1,09; 2,24]; p=0,014) und Funktionen (RR: 1,88 [95 %-KI: 1,14; 3,09]; p=0,010).

Klinisch relevante Verbesserungen der Lebensqualität sind ein wichtiges Ziel der CTCL-Behandlung. Brentuximab Vedotin führte trotz potentiell höherer Toxizität bei signifikant mehr Patienten zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Dermatologie-assoziierten gesundheitsbezogene Lebensqualität als die Kontrolltherapie.

Endpunktkategorie Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse: Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren unerwünschten Ereignissen (\geq Grad 3 NCI CTCAE) waren im Brentuximab Vedotin und Kontroll-Arm vergleichbar. Signifikant mehr Brentuximab Vedotin-Patienten hatten ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte (RR: 3,0 [95 %-KI: 1,17; 7,71]; $p=0,0139$). Die potentiell höhere Toxizität einer Behandlung mit Brentuximab hatte im Vergleich zur Kontrolltherapie keine statistisch signifikant höheren Raten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschte Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zur Folge. In der Brentuximab Vedotin-Gruppe war jedoch erwartungsgemäß das Risiko für periphere Neuropathien im Vergleich zur Kontrolltherapie erhöht. Hierbei handelt es um eine aus anderen Indikationen von Brentuximab Vedotin bekannte, meist reversible Nebenwirkung. Bis zum Ende der Nachbeobachtung bildeten sich die peripheren Neuropathien bei mehr als 80 % der betroffenen Brentuximab Vedotin-Patienten ganz oder teilweise wieder zurück.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Die einarmigen, unkontrollierten Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST-002, die zusätzlich zu Patienten mit MF und pcALCL (der ALCANZA-Population) auch Patienten mit weiteren CTCL wie z.B. Lymphomatoide Papulose (LyP), Sézary-Syndrom oder Mischformen einschlossen, werden als ergänzende Daten für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung“ dargestellt. Die Studien ermöglichen Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität (ITT-Population) sowie der Kategorie Sicherheit (Sicherheitspopulation) (Tabelle 4-88).

Die Ergebnisse der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse ALCANZA-Studie. Aufgrund der höheren Evidenz der randomisierten, kontrollierten ALCANZA-Studie werden aber für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Ergebnisse der ALCANZA-Studie herangezogen.

4.3.2.3.1 Darstellung der Studienergebnisse

Demografische und klinische Ausgangscharakteristika

Die folgenden demografischen Ausgangscharakteristika der Patienten der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden präsentiert: Alter, Geschlecht und Ethnie. Die dargestellten klinischen Ausgangs-Charakteristika umfassen die spezifische CTCL-Diagnose, die Zeit seit der CTCL-Diagnose, das Krankheitsstadium, die Zahl systemischer Vortherapien und die maximale CD30-Expression bei Studienbeginn.

Tabelle 4-88: Patientenrelevante Endpunkte der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002, die ergänzend für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet D herangezogen werden

Endpunkt-Kategorie	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Objektive Ansprechrare/bestes klinisches Ansprechen Objektive Ansprechrare/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen Objektive Ansprechrare/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression Progressionsfreies Überleben (PFS) Progressionsfreies Überleben (PFS) für spezifische CTCL-Diagnosen Progressionsfreies Überleben (PFS) entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression
Lebensqualität	-
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse Periphere Neuropathie

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte – Studien (weitere Untersuchungen)

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz: Das Gesamtüberleben ist objektiv definiert und messbar. Diesem Endpunkt kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu. Um Wirksamkeit, Nutzen und Zusatznutzen einer neuen Therapie bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen zu analysieren und zu beurteilen, ist das Gesamtüberleben jedoch wegen der lediglich mäßig eingeschränkten Lebenserwartung und der geringen kurzfristigen Ereignisrate nur bedingt geeignet (18).

Operationalisierung/Validität: In Studie 35-IST-001 war das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt definiert, in Studie 35-IST-002 wurde die Mortalität im Rahmen der Sicherheitsdokumentation als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erhoben (66, 67). Alle Todesfälle wurden unabhängig von der Behandlung mit der Studienmedikation in beiden Studien während der gesamten Beobachtungsperiode bis zum Datenschnitt dokumentiert. Die Auswertung erfolgte post hoc als Zeit bis zum Ereignis-Analyse in der ITT-Population. Die Erhebung dieses Endpunktes kann als valide betrachtet werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-98 präsentiert.

Morbidität

Endpunkt: Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen

Patientenrelevanz: Die Beurteilung des Endpunktes Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen erfolgte in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 primär anhand des Hautbefundes, der mit dem mSWAT erhoben wurde. Die CTCL-Hautveränderungen sind äußerlich gut sichtbar und können deshalb als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden. Bei Patienten mit extrakutaner Beteiligung wurden darüber hinaus Befunde bildgebender Verfahren (CT, PET) zur Beurteilung von Lymphknoten/inneren Organen sowie Laborergebnisse (Durchflusszytometrie) für die Beurteilung des Blutstatus herangezogen. Da für ein Ansprechen immer ein unmittelbar patientenrelevantes Ansprechen der Haut vorliegen musste, beeinträchtigt das Hinzuziehen von bildgebenden Verfahren und von Laborbefunden die Patientenrelevanz des Endpunktes nicht.

Operationalisierung/Validität: Das Ansprechen war als vollständige Remission (CR) oder Teilremission (PR) definiert. Die Operationalisierung des Ansprechens erfolgte in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 gemäß dem internationalen Konsensus und in vergleichbarer Weise wie in der ALCANZA-Studie (siehe Tabelle 4-20) (18). Die Erhebung des Endpunktes Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-100 präsentiert.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen

Patientenrelevanz: In die Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurden Patienten mit den spezifischen CTCL-Diagnosen Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom, primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL), Lymphomatoide Papulose (LyP) sowie mit Mischformen (gemischter Histologie) eingeschlossen.

Operationalisierung/Validität: Die Operationalisierung des Ansprechens erfolgte in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 gemäß dem internationalen Konsensus und in vergleichbarer Weise wie in der ALCANZA-Studie (siehe Tabelle 4-20) (18). Die spezifischen CTCL-Diagnosen wurden als Baseline-Charakteristika gemäß internationaler Konsensus-Klassifikation und den entsprechenden diagnostischen Anforderungen erhoben (66-69). Die Erhebung des Endpunktes Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen erfolgte entsprechend der Studienmethodik kann deshalb als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-102 präsentiert.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression

Patientenrelevanz: In den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurde eine gesonderte Auswertung des Endpunkts Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der Baseline-CD30-Expression vorgenommen. Da Brentuximab Vedotin spezifisch an CD30 bindet, ist es für CTCL-Patienten relevant zu untersuchen, inwieweit der Effekt von Brentuximab Vedotin mit der CD30-Expression der Tumor-Lymphozyten korreliert.

Operationalisierung/Validität: Die CD30-Expression der Tumorerläsionen wurde in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 zu Studienbeginn bestimmt. Die Erhebung des Endpunkts Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression erfolgte entsprechend der Studienmethodik und kann deshalb als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-104 präsentiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz: Progressionen kutaner Lymphome sind wegen der guten äußeren Sichtbarkeit der Hautveränderungen unmittelbar patientenrelevant (33). Eine Progredienz der Hautmanifestationen geht mit potentiell vermehrten und stärkeren kutanen Symptomen (Schmerz, Juckreiz etc.) einher, verstärkt die Beeinträchtigungen des Aussehens der Patienten und erhöht die Gefahr sozialer Stigmatisierungen. Progressionen der Komponenten Lymphknoten, innere Organe und/oder Blut haben regelhaft weitere, einschneidende therapeutische Maßnahmen zur Folge, beeinträchtigen die Prognose erheblich und können deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant gelten (15, 39).

Operationalisierung/Validität: Das PFS war in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 als die Zeit (Tage) von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten beobachteten Progression oder bis zum Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftrat, definiert. Die Erhebung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte entsprechend der Studienmethodik und kann deshalb als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-106 präsentiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) für spezifische CTCL-Diagnosen

Patientenrelevanz: In die Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurden Patienten mit den spezifischen CTCL-Diagnosen Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom, primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom, Lymphomatoide Papulose (LyP) sowie mit Mischformen (gemischter Histologie) eingeschlossen. Da Brentuximab Vedotin diese

verschiedenen spezifischen CTCL-Formen möglicherweise in unterschiedlicher Weise beeinflusst, ist es von besonderer Patientenrelevanz zu untersuchen, ob sich der Effekt von Brentuximab Vedotin auf das progressionsfreie Überleben bei verschiedenen CTCL-Formen unterscheidet.

Operationalisierung/Validität: In den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurde der Endpunkt PFS separat entsprechend der spezifischen CTCL-Diagnose analysiert. Die Erhebung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen erfolgte entsprechend der Studienmethodik und kann deshalb als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) für spezifische CTCL-Diagnosen in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-108 präsentiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression

Patientenrelevanz: In den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurde eine gesonderte Auswertung des progressionsfreien Überlebens entsprechend der Baseline-CD30-Expression vorgenommen. Da Brentuximab Vedotin spezifisch an CD30 bindet, ist es für CTCL-Patienten relevant zu untersuchen, inwieweit der Effekt von Brentuximab Vedotin auf das Progressionsfreie Überleben mit der CD30-Expression der Tumor-Lymphozyten korreliert.

Operationalisierung/Validität: Die CD30-Expression der Tumorerläsionen wurde in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 zu Studienbeginn bestimmt. Die Erhebung des Endpunktes Progressionsfreies PFS erfolgte entsprechend der Studienmethodik und kann deshalb als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-110 präsentiert.

Sicherheit

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz: Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist dabei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch diese direkten Einfluss auf den Patienten ausüben und als patientenrelevant betrachtet werden.

Operationalisierung/Validität: Im Rahmen der Sicherheitsdokumentation wurde die Anzahl aller unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 , die Inzidenz peripherer Neuropathien und die Zeit bis zum Eintreten von Neuropathien erfasst. Das Auftreten dieser Ereignisse wurde durch das Studienpersonal oder den Prüfarzt kontinuierlich erfragt oder durch die Studienteilnehmer spontan berichtet. Unerwünschte Ereignisse wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19 kodiert und der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde anhand der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 eingestuft. (47)

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 werden in Tabelle 4-112 präsentiert.

4.3.2.3.2 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.2.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weiteren Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weiteren Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle Studien (weiteren Untersuchungen), die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien (weiteren Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche Studien (weiteren Untersuchungen), die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
35-IST-001	Nein	nein	laufend	5 Jahre, 6 Monate Behandlung: bis zu 48 Wochen, Fortsetzung möglich	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg alle 21 Tage
35-IST-002	Nein	nein	abgeschlossen	4 Jahre, 9 Monate Behandlung: bis zu 48 Wochen,	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg alle 21 Tage

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-89 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 17.10.12.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-89 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Es wurde keine bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation weiterer Untersuchungen durchgeführt. Die Darstellung der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 erfolgte aufgrund ihrer Relevanz für den europäischen Zulassungsprozess.

4.3.2.3.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-89) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Es wurde keine Suche in Studienregistern zur Identifikation weiterer Untersuchungen durchgeführt. Die Darstellung der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 erfolgte aufgrund ihrer Relevanz für den europäischen Zulassungsprozess.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 17.10.2017.

4.3.2.3.2.4 Resultierender Studienpool: Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.2.1, 4.3.2.3.2.2 und 4.3.2.3.2.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-91: Studienpool – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nicht kontrolliert						
35-IST-001	ja	nein	ja	ja (70)	ja ClinicalTrials.gov NCT01352520 (71) WHO ICTRP NCT01352520 (72)	ja (73)
35-IST-002	ja	nein	ja	ja (74)	ja ClinicalTrials.gov NCT01396070 (75) WHO ICTRP NCT01396070 (76)	ja (77)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.3 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-92: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
35-IST-001	Einarmig, offen, monozentrisch	Erwachsene Patienten mit CD30- positiven lymphoproliferativen Erkrankungen (pcALCL, MF, ausgedehnter LyP oder gemischter Histologie)	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg alle 3 Wochen (n=72)	Gesamtdauer: 5 Jahre, 6 Monate; Behandlung: bis zu 48 Wochen (Fortsetzung möglich) Langzeit-Follow up: Alle 12 Wochen nach Behandlungsende	MD Anderson Cancer Center 1515 Holcombe Blvd. Houston, TX 77030, USA Seit 7 Juli 2011; weiter laufend	PE: Ansprechrate SE: Sicherheit, krankheitsfreies Überleben, PFS, Sekundär-Malignome, Gesamtüberleben, Ansprechen, Korrelation zwischen klinischem Ansprechen und CD30- Expression
35-IST-002	Einarmig, offen, monozentrisch	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary- Syndrom	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg alle 3 Wochen (n=36)	Gesamtdauer: 4 Jahre, 9 Monate; Behandlung: bis zu 48 Wochen (Fortsetzung möglich) Langzeit-Follow up: Alle 12 Wochen nach Behandlungsende	Stanford Cancer Center, Department of Dermatology Stanford University School of Medicine 875/900 Blake Wilbur Drive Palo Alto, CA 94304 Vom 27. Juni 2011 bis 21. März 2016	PE: Klinische Ansprechrate SE: Korrelation zwischen klinischem Ansprechen und CD30-Expression, Sicherheit, Verträglichkeit, Zeit bis zum Ansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zur Progression, Lebensqualität, Pruritus
^a Nicht alle prädefinierten Endpunkte wurden analysiert und im CSR dargestellt, Einzelheiten siehe Abschnitt 4.3.2.3.4 und Anhang 4-E CD30: Cluster of Differentiation 30; LyP: Lymphomatoide Papulose; MF: Mycosis fungoides; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; PE: primärer Endpunkt; PFS: Progressionsfreies Überleben; SE: Sekundärer Endpunkt Quellen: CSP, CSR 35-IST-001; CSP, CSR 35-IST-002 (66, 67, 70, 74)						

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Interventionen – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
35-IST-001	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg alle 3 Wochen	Definierte Wash out-Perioden für Vortherapien (wenigstens 2 Wochen), Progression unter Vortherapie (lokale Radiotherapie, Fototherapie, topische Chemotherapie oder systemische Therapie)
35-IST-002	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg alle 3 Wochen	Wenigstens eine systemische Vortherapie, zwei Wochen Wash out zwischen Vortherapie und Beginn der Studienbehandlung
Quellen: CSP, CSR 35-IST-001; CSP, CSR 35-IST-002 (66, 67, 70, 74)		

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Alter, Jahre: MW (StD)	58,4 (12,9)	61,5 (14,4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	37 (51)	23 (64)
Weiblich	35 (49)	13 (36)
Ethnie, n (%)		
Weiß	51 (71)	29 (81)
Andere	21 (29)	7 (19)
Diagnose, n (%)		
LyP	13 (18)	
LyP/MF	11 (15)	32 (89)
MF	41 (57)	
SS	2 (3)	4 (11)
pcALCL	3 (4)	
pcALCL/MF	1 (1)	
pcALCL/LyP	1 (1)	
Stadium bei Studienbeginn, n (%)		
IA	2 (3)	
IB	8 (11)	5 (14)
IIA	3 (4)	
IIB	15 (21)	20 (56)
IIIB	1 (1)	
IVA1	2 (3)	5 (14)
IVA2	13 (18)	5 (14)
IVB	1 (1)	1 (3)
Nicht klassifizierbar ^a	17 (24)	
Fehlend	10 (14)	
Zeit seit CTCL-Diagnose (Jahre)		
n	60	
MW (StD)	3,3 (3,5)	
Median	1,5	
Systemische Vortherapien, n	40 ^b	36
MW (StD)	4,1 (3,0)	4,0 (2,9)
Median	3,0	3,0
Vorherige Radiotherapie, n (%)	9 (12,2)	
Vorherige Operation, n (%)	1 (1,4)	
Maximale CD30-Expression bei Studienbeginn, n	66	36
MW, % (StD)	32,0 (31,5)	20,3 (25,1)

Studie	35-IST-001	35-IST-002
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Median, % Maximale CD30-Expression bei Studienbeginn, n (%)	17,5	10,0
<10 %	22 (31)	17 (47)
≥10 %	44 (61)	19 (53)
<p>^a Patienten mit LyP oder pcALCL können keinem klinischen Stadium zugeordnet werden.</p> <p>^b Alle Patienten mussten gemäß Prüfplan eine systemische Vortherapie erhalten haben. Entsprechende Angaben liegen jedoch nur für 40 der 72 Patienten vor.</p> <p>LyP: Lymphomatoide Papulose; MF: Mycosis fungoides; MW: Mittelwert; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; StD: Standardabweichung; SS: Sézary Syndrom</p> <p>Quellen: CSR 35-IST-001; CSR 35-IST-002 (70, 74)</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie 35-IST-001

Die Studie 35-IST-001 ist eine einarmige, offene, monozentrische Studie, die Patienten mit Lymphomatoider Papulose (LyP), Mycosis fungoides (MF), Sézary Syndrom (SS), primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) oder Mischformen dieser kutanen T-Zell-Lymphome einschloss. Die Patienten erhielten alle 3 Wochen 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin i.v. (3 Wochen = 1 Zyklus). Geplant waren insgesamt 8 Behandlungszyklen. Patienten, die nach Abschluss der geplanten 8 Zyklen weiter von der Behandlung profitierten, konnten bis zu 16 Zyklen erhalten. Die Gabe weiterer Behandlungszyklen nach Zyklus 16 durch den Prüfarzt war bei einer Verbesserung nach 16 Zyklen ebenfalls zulässig.

Die 72 Patienten der Studie 35-IST-001 waren durchschnittlich 58,4 Jahre alt, das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen (49 % Frauen) und die Mehrzahl der Patienten (71 %) war weiß. Bei den meisten Patienten (57 %) lautete die Diagnose Mycosis fungoides. 18 % hatten eine Lymphomatoide Papulose, 4 % ein primär kutanes anaplastisches Lymphom und 3 % ein Sézary-Syndrom. Bei den restlichen Patienten lagen Mischformen dieser CTCL vor (z.B. LyP/MF bei 15 %).

Bei 32 Patienten wurde ein fortgeschrittenes klinisches CTCL-Stadium dokumentiert. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass 17 Patienten nicht klassifizierbar waren (LyP und pcALCL werden nicht in klinische Stadien unterteilt) und bei 10 Patienten entsprechende Angaben fehlten. Die CTCL-Diagnose lag im Mittel 3,3 Jahre (Median: 1,5 Jahre) zurück.

Die Patienten hatten im Mittel 4,1 (Median: 3,0) systemische Vortherapien erhalten (keine Angaben für 32 Patienten). Die mittlere CD30-Expression (n=66) betrug bei Studienbeginn 32,0 %, 61 % der Patienten hatten eine CD30-Expression ≥ 10 %.

Studie 35-IST-002

Die Studie 35-IST-002 war eine einarmige, offene, monozentrische Studie, die Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary Syndrom (SS) einschloss. Die Patienten erhielten alle 3 Wochen 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin i.v. (3 Wochen = 1 Zyklus). Geplant waren insgesamt 8 Behandlungszyklen. Patienten mit einer vollständigen Remission (CR) konnten nach der Dokumentation der CR zwei weitere Behandlungszyklen erhalten, Patienten mit Teilremission (PR) konnten bis zu 16 Brentuximab Vedotin-Behandlungszyklen erhalten, wenn sie sich nach Abschluss der geplanten 8 Zyklen weiter verbesserten.

Die 36 Patienten der Studie 35-IST-002 waren durchschnittlich 61,5 Jahre alt, mehrheitlich männlich (64 %) und zu etwa vier Fünfteln (81 %) weiß. In der Regel lautete die Diagnose Mycosis fungoides (89 %). Nur 4 Patienten (11 %) hatten ein Sézary-Syndrom. 86 % der Patienten waren in einem fortgeschrittenem klinischem Stadium (IIB oder höher). Im Mittel hatten die Patienten 4,0 (Median: 3,0) systemische Vortherapien erhalten. Die mittlere CD30-Expression betrug bei Studienbeginn 20,3 %, 53 % der Patienten hatten eine CD30-Expression ≥ 10 %.

Behandlungsdauer

Tabelle 4-95: Dauer der Behandlung mit Brentuximab Vedotin in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 (Sicherheitspopulation)

Studie	35-IST-001	35-IST-002
	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Behandlungsdauer (Wochen), MW (StD) ^a	23,0 (15,2)	23,0 (15,0)
Behandlungsdauer (Wochen), Median ^a	24,0	21,2
Applizierte Zyklen pro Patient; MW (StD)	6,2 (4,3)	7,0 (4,3)
Applizierte Zyklen pro Patient; Median	5,0	7,0
Kumulative applizierte BV-Dosis, mg, MW (StD)	n.b.	982,6 (573,1)
Kumulative applizierte BV-Dosis, mg, Median	n.b.	1034,0

^a Vom Behandlungsbeginn bis zum Tag 21 nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation
 BV: Brentuximab Vedotin; MW: Mittelwert; n.b.: nicht berichtet; StD: Standardabweichung
 Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 12-1; CSR 35-IST-002, Tabellen 12-1 (70, 74)

In der Studie 35-IST-001 erhielten 72 Patienten wenigstens eine Dosis Brentuximab Vedotin. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 23,0 Wochen (Median: 24,0 Wochen). Median wurden 5 Zyklen pro Patient appliziert.

In der Studie 35-IST-002 betrug die mittlere Behandlungsdauer mit Brentuximab Vedotin 23,0 Wochen (Median: 21,2 Wochen). Median wurden 7 Zyklen pro Patient appliziert. Die mediane kumulative BV-Dosis betrug 1034,0 mg.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurden in US-Amerikanischen Zentren, die weltweit führend in der Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL) sind, gemäß den gültigen CTCL-Konsens-Empfehlungen durchgeführt (18, 20, 27, 68). Die CTCL-Konsens-Empfehlungen wurden unter Mitwirkung der führenden deutschen CTCL-Experten erarbeitet, die diese Empfehlungen auch in die deutschen S2k-Leitlinie Kutane Lymphome übernommen haben (55). Aufgrund der intensiven internationalen Zusammenarbeit der CTCL-Experten sind die CTCL-Behandlungsstandards in den Industrieländern vergleichbar.

Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Patienten der Studien in vergleichbarer Weise wie die Patienten in Deutschland behandelt wurden. Die Ergebnisse der beiden Studien sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
35-IST-001	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
35-IST-002	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 handelte es sich um einarmige, offene Studien. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als hoch eingestuft.

4.3.2.3.4 Ergebnisse aus Studien (weiteren Untersuchungen)

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Studie	35-IST-001	35-IST-002
Mortalität		
Gesamtüberleben*	ja	ja
Morbidität		
Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen (ORR)	ja	ja
Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)	ja	ja
Vollständige Remission (CR)	ja	ja
Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen (ORR) für spezifische CTCL-Diagnosen	ja	ja
Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen (ORR) entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression	ja	ja
Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja	ja
PFS für spezifische CTCL-Diagnosen	ja	ja
PFS entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression	ja	ja
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja	ja
Periphere Neuropathie	ja	ja
* Wurde als Sicherheitsendpunkt erhoben CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom		

4.3.2.3.4.1 Endpunkte – Studien (weitere Untersuchungen)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.2.3.4.1.1 Mortalität – Studien (weitere Untersuchungen)**4.3.2.3.4.1.1.1 Gesamtüberleben – Studien (weitere Untersuchungen)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheitsdokumentation unabhängig von der Studienbehandlung ab Studieneinschluss des Patienten bis zum Ende der Beobachtung erhoben. Alle Todesfälle wurden als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet. Die Darstellung erfolgt deskriptiv für alle Todesfälle, für Todesfälle im Zusammenhang mit dem kutanen T-Zell-Lymphom und für Todesfälle unter Behandlung (bis zum 30. Tag nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation) und für Todesfälle nach der Behandlung (nach dem 30. Tag nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation).
35-IST-002	Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheitsdokumentation unabhängig von der Studienbehandlung ab Studieneinschluss des Patienten bis zum Ende der Beobachtung erhoben. Alle Todesfälle wurden als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet. Die Darstellung erfolgt deskriptiv für alle Todesfälle, für Todesfälle unter Behandlung (bis zum 30. Tag nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation) und für Todesfälle nach der Behandlung (nach dem 30. Tag nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation)..

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentiell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
Gruppe	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Alle Todesfälle, n (%)	19 (26)	14 (36)
Todesfälle im Zusammenhang mit dem kutanen T-Zell-Lymphom, n (%)	14 (19)	n.e.
Todesfälle unter Behandlung (innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation), n (%)	2 (3)	1 (3)
Todesfälle ≥ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, n (%)	17 (24)	13 (36)
n.e.: nicht erhoben		
Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 12-5; CSR 35-IST-002, Tabelle 12-5 (70, 74)		

Im Verlauf der Studie 35-IST-001 verstarb etwa ein Viertel der Patienten (26 %). Bei 14 der 19 Todesfälle bestand ein Zusammenhang mit dem CTCL. Zwei Patienten verstarben unter der Studienbehandlung, 17 nach Abschluss der Studienbehandlung.

Im Verlauf der Studie 35-IST-002 verstarb etwas mehr als ein Drittel (36 %) der Patienten. Ein Patient verstarb unter der Studienbehandlung, 13 Patienten verstarben nach Abschluss der Studienbehandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.1.2 Morbidität – Studien (weitere Untersuchungen)**4.3.2.3.4.1.2.1 Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen – Studien (weitere Untersuchungen)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	<p>Die Objektive Ansprechrate (ORR [CR plus PR]) war der primäre Endpunkt der Studie 35-IST-001. Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4; Ansprechen mit einer Mindestdauer von 4 Monaten) und vollständige Remission (CR; komplette Rückbildung aller Krankheitsanzeichen) waren sekundäre Endpunkte.</p> <p><u>Ansprechen:</u></p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens von Patienten mit Mycosis fungoides oder pcALCL (CR, PR, SD, PD, Rezidiv) erfolgte entsprechend der internationalen Konsensus-Empfehlungen mit mSWAT (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laboruntersuchungen (Blut) sowie Global Response Score (GRS) in vergleichbarer Weise wie in der ALCANZA-Studie (siehe Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21).</p> <p>Bei Patienten mit Lymphomatoider Papulose (LyP) wurde die Zahl der Papeln und Tumore $< 1,5$ cm mit oder ohne Erhöhungen oder Nekrose gezählt und für jede Körperregion dokumentiert. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte bei LyP-Patienten durch Zählen der aktiven Läsionen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>mSWAT-Erhebungen bzw. Zählungen der LyP-Läsionen (Haut-Status) sowie Laboruntersuchungen (Blut-Status) wurden am Tag 1 vor der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation, danach alle 21 Tage (± 3 Tage, d.h. am Ende eines jeden Behandlungszyklus) bis zu 16-mal sowie 3-4 Wochen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt. Weitere mSWAT-Erhebungen bzw. Zählungen der LyP-Läsionen erfolgten im Rahmen der Langzeit-Nachbeobachtung (während der ersten beiden Jahre alle 12-16 Wochen, danach alle 6 Monate). Die Nachbeobachtung war bis zum Ausscheiden des Patienten aus der Studie, Tod, Studienbeendigung oder bis zum Ende der maximalen Nachbeobachtungsperiode (was immer zuerst kommt) geplant. Die Langzeit-Nachbeobachtung erfolgte durch Kontaktierung des Patienten oder durch Einholen der Information beim behandelnden Primär-Arzt.</p> <p>Bildgebende Untersuchungen (CT oder PET) zur Beurteilung von Lymphknoten und inneren Organen wurden 6 Wochen vor Studienbeginn, bei PD oder zur Bestätigung einer CR sowie 3-4 Wochen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation angefertigt.</p> <p><u>Statistik:</u></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt rein deskriptiv. Präsentiert werden die Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR), Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4), Vollständige Remission und bestes klinisches Ansprechen.</p>
35-IST-002	<p>Die Objektive Ansprechrate (ORR [CR plus PR], klinische Ansprechrate) war der primäre Endpunkt der Studie 35-IST-002. Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4; Ansprechen mit einer Mindestdauer von 4 Monaten) und vollständige Remission (CR; komplette Rückbildung aller Krankheitsanzeichen) wurden in der Studie zusätzlich erhoben.</p> <p><u>Ansprechen:</u></p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens (CR, PR, SD, PD, Rezidiv) erfolgte entsprechend der internationalen Konsensus-Empfehlungen mit mSWAT (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laboruntersuchungen (Blut) sowie Global Response</p>

Score (GRS) in vergleichbarer Weise wie in der ALCANZA-Studie (siehe Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21).

Erhebungszeitpunkte:

mSWAT-Erhebungen (Haut-Status) und Laboruntersuchungen (Blut-Status) erfolgten am Tag 1 vor der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation, danach alle 3 Wochen jeweils vor Gabe der nächsten Brentuximab Vedotin-Dosis, bei EoT und danach alle 8 Wochen bis zur Progression oder der Einleitung einer anderen MF-Therapie.

Bildgebende Untersuchungen (CT oder PET) zur Beurteilung von Lymphknoten und inneren Organen wurden beim Screening bei allen Patienten und danach bei Patienten mit dokumentierter extrakutaner Erkrankung zu Beginn der Zyklen 2, 5, 8 (falls diese Patienten BV über die geplanten 8 Zyklen hinaus erhielten, weiterhin alle 3 Zyklen), bei EoT sowie zur Bestätigung von Response und PD durchgeführt. Bei Patienten ohne extrakutane Erkrankung erfolgten Wiederholungs-CT (bzw. PET) nur zur Bestätigung einer CR oder zur Dokumentierung einer PD.

Statistik:

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt rein deskriptiv. Präsentiert werden die Ergebnisse für Objektive Ansprechrates (ORR), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4), Vollständige Remission und bestes klinisches Ansprechen.

CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; EoT: Visite zum Behandlungsende; GRS: Globaler Response Score; LyP: Lymphomatoide Papulose; MF: Mycosis fungoides; mSWAT: Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool; ORR: Objektive Ansprechrates; ORR4: Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PD: Progression; PR: Teilremission; SD: Stabile Erkrankung

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentiell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
Endpunkt	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%); [95 %-KI] ^a	48 (67) [20,2; 42,5]	23 (64) [46,2; 79,2]
ORR4, n (%); [95 %-KI] ^a	19 (26) [16,7; 38,1]	18 (50) [32,9; 67,1]
Bestes klinisches Ansprechen		
Vollständige Remission (CR), n (%);[95 %-KI] ^a	22 (31) [20,2; 42,5]	1 (3) [0,1; 14,5]
Teilremission (PR), n (%)	26 (36)	22 (61)
Stabile Erkrankung (SD), n (%)	18 (25)	5 (14)
Progression (PD), n (%)	3 (4)	5 (14)
Nicht beurteilbar, n (%)	0	3 (8)
Fehlend, n (%)	3 (4)	0
^a Zweiseitiges 95 %-KI nach Clopper-Pearson-Verfahren KI: Konfidenzintervall; ORR4: Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 11-5; CSR 35-IST-002, Tabelle 11-5 (70, 74)		

In der Studie 35-IST-001 sprachen 48 der 72 Patienten auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin an. Das entspricht einer objektiven Ansprechrate von 67 %. Bei 19 Patienten (26 %) hielt das Ansprechen mindestens 4 Monate an (ORR4). Eine vollständige Remission wurde bei 22 Patienten (31 %) beobachtet.

In der Studie 35-IST-002 sprachen 23 der 36 Patienten auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin an. Das entspricht einer objektiven Ansprechrate von 64 %. Bei 18 Patienten (50 %) hielt das Ansprechen mindestens 4 Monate an (ORR4). Eine vollständige Remission wurde bei einem Patienten (3 %) beobachtet.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27) demonstrieren den Effekt der Behandlung mit Brentuximab Vedotin bei individuellen Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary Syndrom aus der Studie 35-IST-002 (77). Brentuximab Vedotin zeigte dramatische Effekte selbst auf erhebliche Hautveränderungen mit teilweise CTCL-assoziierten ulzerierenden Tumoren und induzierte mSWAT-Reduktionen von bis zu 100 %.



Abbildung 23: 66-jährige Frau mit Mycosis fungoides (MF) Stadium IVB mit oraler Beteiligung. Diese Patientin hatte eine maximale Reduktion des mSWAT gegenüber dem Screening-Befund von 86 %.

Quelle: Kim et al. 2015 (77)

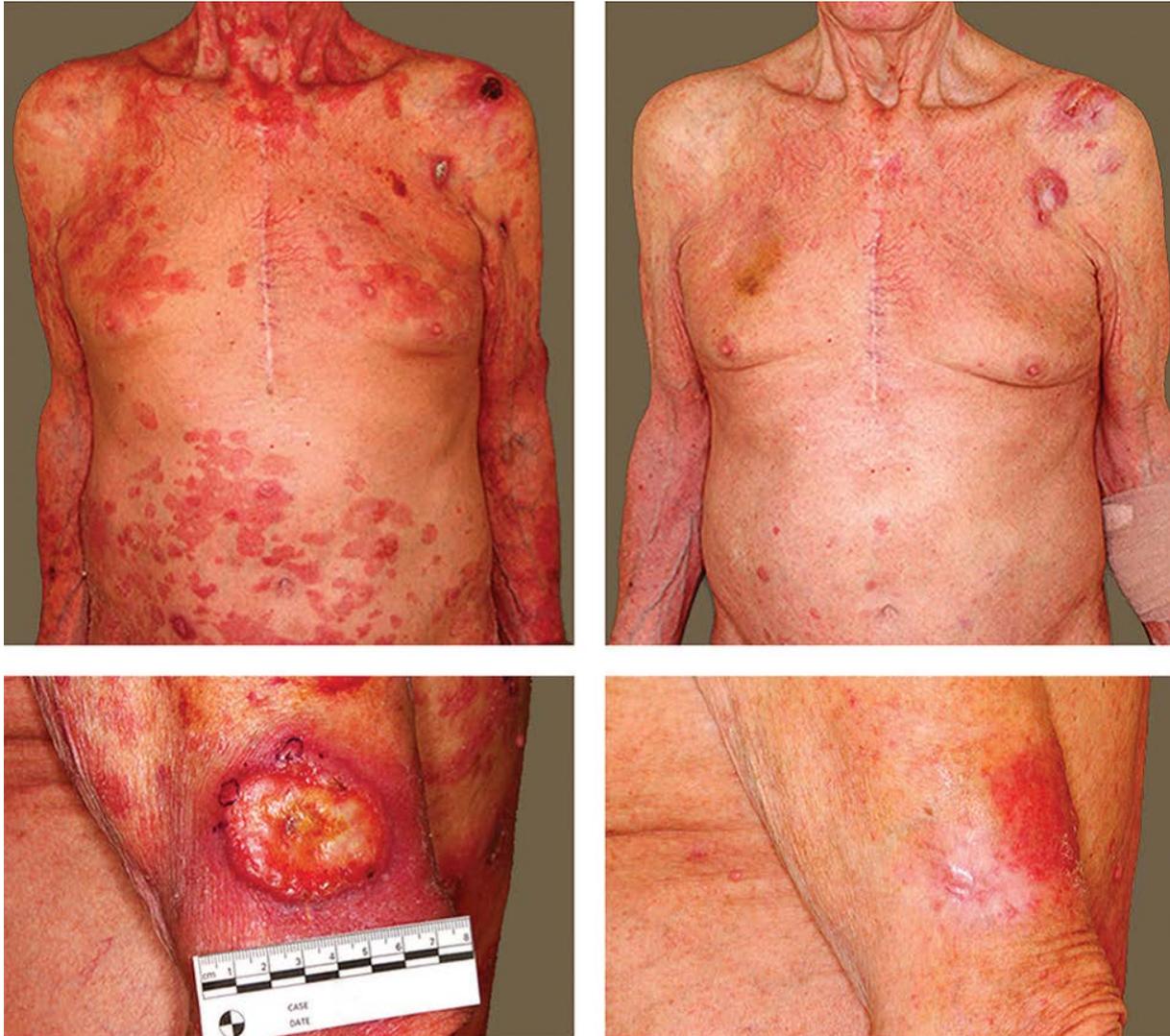


Abbildung 24: 87-jähriger Mann mit Mycosis fungoides Stadium IIB und ulzerierendem Tumor am Arm. Der Patient hatte eine mSWAT-Reduktion von 92 %.

Quelle: Kim et al. 2015 (77)



Abbildung 25: 66-jähriger Mann mit Mycosis fungoides Stadium IIB und Stirntumor. Dieser Patient hatte eine mSWAT-Reduktion von 97 %.

Quelle: Kim et al. 2015 (77)



Abbildung 26: 87-jährige Frau mit Sézary Syndrom (SS) Stadium IVA₁. Diese Patientin hatte eine mSWAT-Reduktion von 100 % (vollständige Remission).

Quelle: Kim et al. 2015 (77)



Abbildung 27: 80-jähriger Mann mit Sézary Syndrom Stadium IVA₁. Dieser Patient hatte eine maximale mSWAT-Reduktion von 89 %.

Quelle: Kim et al. 2015 (77)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.1.2.2 Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen – Studien (weitere Untersuchungen)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	Siehe Tabelle 4-101. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides, LyP, pcALCL sowie Mischformen aufgenommen. Die Analyse für spezifische CTCL (Mycosis fungoides, LyP, pcALCL sowie Mischformen) wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (78). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.
35-IST-002	Siehe Tabelle 4-101. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom aufgenommen. Die Analyse für spezifische CTCL (Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom) wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (79). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.
CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; LyP: Lymphomatoide Papulose; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; SAP: Statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentiell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie, 35-IST-001	Brentuximab Vedotin (N = 72)					
Diagnose:	pcALCL (N = 3)	MF (N = 41)	Sézary-Syndrom (N = 2)	LyP (N = 13)	LyP/MF (N = 11)	Gem. Histologie (N = 13)^a
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%); [95 %-KI] ^b	2 (67) [20,2; 42,5]	22 (54) [37,4; 69,3]	1 (50) [1,3; 98,7]	12 (92) [64,0; 99,8]	9 (82) [48,2; 97,7]	11 (85) [54,6; 98,1]
ORR4, n (%); [95 %-KI] ^b	1 (33) [0,8; 90,6]	8 (20) [8,8; 34,9]	0 [0,0; 84,2]	5 (38) [13,9; 68,4]	5 (45) [16,7; 76,6]	5 (38) [13,9; 68,4]
Bestes klinisches Ansprechen						
Vollständige Remission (CR), n (%);[95 %-KI] ^b	2 (67) [20,2; 42,5]	5 (12) [4,1; 26,2]	0 [0,0; 84,2]	8 (62) [31,6; 86,1]	6 (55) [23,4; 83,3]	7 (54) [25,1; 80,8]
Teilremission (PR), n (%)	0	17 (41)	1 (50)	4 (31)	3 (27)	4 (31)
Stabile Erkrankung (SD), (%)	0	16 (39)	1 (50)	0	1 (9)	1 (8)
Progression (PD), n (%)	0	3 (7)	0	0	0	0
Nicht beurteilbar/fehlend, n (%)	1 (33)	0	0	1 (8)	1 (9)	1 (8)
Studie, 35-IST-002	Brentuximab Vedotin (N = 36)					
Diagnose:	MF, (N = 32)			Sézary-Syndrom, (N = 4)		
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%); [95 %-KI] ^b	21 (66) [46,8; 81,4]			2 (50) [6,8; 93,2]		
ORR4, n (%); [95 %-KI] ^b	17 (53) [34,7; 70,9]			1 (25) [0,6; 80,6]		
Bestes klinisches Ansprechen						
Vollständige Remission (CR), n (%);[95 %-KI] ^b	0 [0,0; 10,9]			1 (25) [0,6; 80,6]		
Teilremission (PR), n (%)	21 (66)			1 (25)		
Stabile Erkrankung (SD), n (%)	5 (16)			0		
Progression (PD), n (%)	4 (13)			1 (25)		
Nicht beurteilbar, n (%)	2 (6)			1 (25)		
^a Gemischte Histologie: Patienten mit den Diagnosen LyP/MF, pcALCL/MF und pcALCL/LyP						
^b Zweiseitiges 95 %-KI nach Clopper-Pearson-Verfahren						
Gem.: Gemischte; KI: Konfidenzintervall; LyP: Lymphomatoide Papulose; MF: Mycosis fungoides; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom						
Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 11-6; CSR 35-IST-002, Tabelle 11-6 (70, 74)						

In der Studie 35-IST-001 betrug die objektive Ansprechrate von Patienten mit pcALCL 67 % (CR: 67 %), von Patienten mit Mycosis fungoides 54 % (CR: 12 %), von Patienten mit Sézary-Syndrom 50 % (CR: 0 %), von Patienten mit Lymphomatoider Papulose 92 % (CR: 62 %), von Patienten mit LyP/MF 82 % (CR: 55 %) und von allen Patienten mit gemischter Histologie (LyP/MF, pcALCL/MF und pcALCL/LyP) 85 % (CR: 54 %). Eine ORR4 hatte(n) ein pcALCL-Patient (33 %), 8 MF-Patienten (20 %), kein Sézary-Syndrom-Patient, 5 LyP-Patienten (38 %), 5 LyP/MF-Patienten (45 %) und 5 Patienten mit gemischter Histologie (38 %).

In der Studie 35-IST-002 betrug die objektive Ansprechrate von Patienten mit Mycosis fungoides 66 % (CR: 0 %) und von Patienten mit Sézary-Syndrom 50 % (CR: 25 %). Eine ORR4 hatten 17 von 32 MF-Patienten (53 %) und einer von 4 Sézary-Syndrom-Patienten (25 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.1.2.3 Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides– Studien (weitere Untersuchungen)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung von Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides – aus Studien (weitere Untersuchungen)

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	Die Operationalisierung von Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen wird in Tabelle 4-101 beschrieben. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides, LyP, pcALCL sowie Mischformen aufgenommen. Die Analyse von Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (78). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.
35-IST-002	Die Operationalisierung von Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen wird in Tabelle 4-101 beschrieben. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom aufgenommen. Die Analyse von Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (79). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentiell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie, 35-IST-001	Brentuximab Vedotin (N = 72)	
Maximale CD30-Expression^a:	<10 %, (N = 20)	≥10 %, (N = 20)
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%); [95 %-KI] ^a	11 (55) [31,5; 76,9]	11 (55) [31,5; 76,9]
ORR4, n (%); [95 %-KI] ^a	4 (20) [5,7; 43,7]	4 (20) [5,7; 43,7]
Bestes klinisches Ansprechen		
Vollständige Remission (CR), n (%);[95 %-KI] ^a	3 (15) [3,2; 37,9]	2 (10) [1,2; 31,7]
Teilremission (PR), n (%)	8 (40)	9 (45)
Stabile Erkrankung (SD), n (%)	9 (45)	7 (35)
Progression (PD), n (%)	0	2 (10)
Studie, 35-IST-002	Brentuximab Vedotin (N = 36)	
Maximale CD30-Expression^a:	<10 %, (N = 17)	≥10 %, (N = 15)
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%); [95 %-KI] ^a	9 (53) [27,8; 77,0]	12 (80) [51,9; 95,7]
ORR4, n (%); [95 %-KI] ^a	7 (41) [18,4; 67,1]	10 (67) [38,4; 88,2]
Bestes klinisches Ansprechen		
Vollständige Remission ^a (CR), n (%); [95 %-KI] ^b	0 [0,0; 19,5]	0 [0,0; 21,8]
Teilremission (PR), n (%)	9 (53)	12 (80)
Stabile Erkrankung (SD), n (%)	5 (29)	0
Progression (PD), n (%)	2 (12)	2 (13)
Nicht beurteilbar, n (%)	1 (6)	1 (7)
^a Für einen Patienten mit Mycosis fungoides war die Baseline-CD30-Expression nicht verfügbar. ^b Zweiseitiges 95 %-KI nach Clopper-Pearson-Verfahren CD30: Cluster of Differentiation 30; CR: Vollständige Remission; KI: Konfidenzintervall; ORR4: Mindestens 4 Monate anhaltendes objektives Ansprechen; PR: Teilremission Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 11-6; CSR 35-IST-002, Tabelle 11-6 (70, 74)		

In Studie 35-IST-001 sprachen 11 der 20 MF-Patienten mit einer maximalen Baseline CD30-Expression <10 % auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin an. Das entspricht einer objektiven Ansprechrate von 55 %. Bei 4 Patienten (20 %) hielt das Ansprechen mindestens 4 Monate an (ORR4). Eine Vollständige Remission wurde bei 3 Patienten (15 %) beobachtet.

Aus der Gruppe der MF-Patienten mit einer maximalen Baseline CD30-Expression ≥10 % in Studie 35-IST-001 sprachen ebenfalls 11 von 20 Patienten auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin an. Das entspricht einer objektiven Ansprechrate von 55 %. Bei 4 Patienten (20 %) hielt das Ansprechen mindestens 4 Monate an (ORR4). Eine vollständige Remission wurde bei 2 Patienten (10 %) beobachtet.

In Studie 35-IST-002 sprachen 9 der 17 MF-Patienten mit einer maximalen Baseline CD30-Expression <10 % auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin an. Das entspricht einer objektiven Ansprechrate von 53 %. Bei 7 Patienten (41 %) hielt das Ansprechen mindestens 4 Monate an (ORR4). Eine vollständige Remission wurde bei keinem Patienten beobachtet.

In der Gruppe der MF-Patienten mit einer maximalen Baseline CD30-Expression ≥ 10 % der Studie 35-IST-002 sprachen 12 von 15 Patienten auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin an. Das entspricht einer objektiven Ansprechrate von 80 %. Bei 10 Patienten (67 %) hielt das Ansprechen mindestens 4 Monate an (ORR4). Eine vollständige Remission wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.1.2.4 Progressionsfreies Überleben (PFS) – Studien (weitere Untersuchungen)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – aus Studien (weitere Untersuchungen)

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	<p><u>Definition:</u> Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war als die Zeit (Tage) von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten beobachteten Progression oder bis zum Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftrat, definiert.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Beurteilung wurden zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert. Patienten, zu denen der Kontakt verloren ging, die ihr Einverständnis widerriefen, deren Behandlung wegen nicht dokumentierter Progression abgebrochen wurde, die eine neue antineoplastische Therapie begannen oder mehr als einen konsekutiven Studientermin nicht wahrnahmen sowie Patienten ohne dokumentierte Progression oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten vorausgegangenen adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p><u>Analyse/Präsentation:</u> Die Analyse erfolgte deskriptiv. Dargestellt werden die Patienten mit Ereignis, der Median und das 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24- und 30-Monats-PFS.</p>
35-IST-002	<p><u>Definition:</u> Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war als die Zeit (Tage) von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation der Krankheits-Progression oder bis zum Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftrat, definiert.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline-Beurteilung wurden zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert. Patienten, zu denen der Kontakt verloren ging, die ihr Einverständnis widerriefen, deren Behandlung wegen nicht dokumentierter Progression abgebrochen wurde, die eine neue antineoplastische Therapie begannen oder mehr als einen konsekutiven Studientermin nicht wahrnahmen sowie Patienten ohne dokumentierte Progression oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten vorausgegangenen adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p><u>Analyse/Präsentation:</u> Die Analyse erfolgte deskriptiv. Dargestellt werden die Patienten mit Ereignis, der Median und das 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24- und 30-Monats-PFS.</p>
PFS: Progressionsfreies Überleben	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentiell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
Endpunkt	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Patienten mit Ereignis (PD oder Tod), n (%)	47 (65)	11 (31)
Median, Monate [95 %-KI] ^a	10,1 (5,5; 11,7)	25,0 (9,7; -)
3-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^a	77 (65; 85)	88 (70; 95)
6-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^a	63 (50; 74)	84 (66; 93)
9-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^a	53 (39; 65)	75 (55; 88)
12-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^a	27 (14; 41)	63 (39; 80)
18-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^a	18 (8; 32)	53 (26; 74)
24-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^a	6 (1; 17)	53 (26; 74)
30-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^a	6 (1; 17)	42 (16; 67)
^a Zweiseitiges 95 %-KI mit komplementärer Loglog-Transformation berechnet KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; PD: Progression Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 11-8; CSR 35-IST-002, Tabelle 11-8 (70, 74)		

In der Studie 35-IST-001 entwickelten 47 der 72 Patienten (65 %) eine Progression des CTCL oder verstarben. Das mediane PFS betrug 10,1 Monate (95 %-KI: 5,5; 11,1). Das 6-Monats-PFS erreichte 63 %, das 12-Monats-PFS 27 %.

In der Studie 35-IST-002 entwickelten 11 der 36 Patienten (31 %) eine Progression. Das mediane PFS betrug 25,0 Monate. Das 6-Monats-PFS betrug 84 %, das 12-Monats-PFS 63 % und das 24-Monats-PFS 53 %.

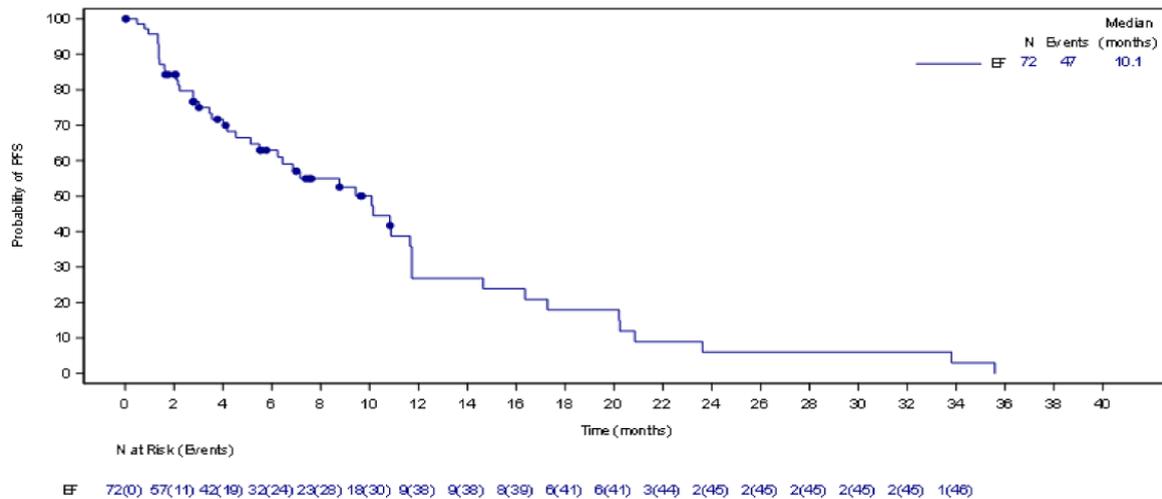


Abbildung 28: Progressionsfreies Überleben in der Studie 35-IST-001

Blaue Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR 35-IST-001, Abbildung 11-1 (70)

Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS zeigt in der Studie 35-IST-001 einen weitgehend gleichmäßigen Abfall über 24 Monate mit einem Median von 10,1 Monaten.

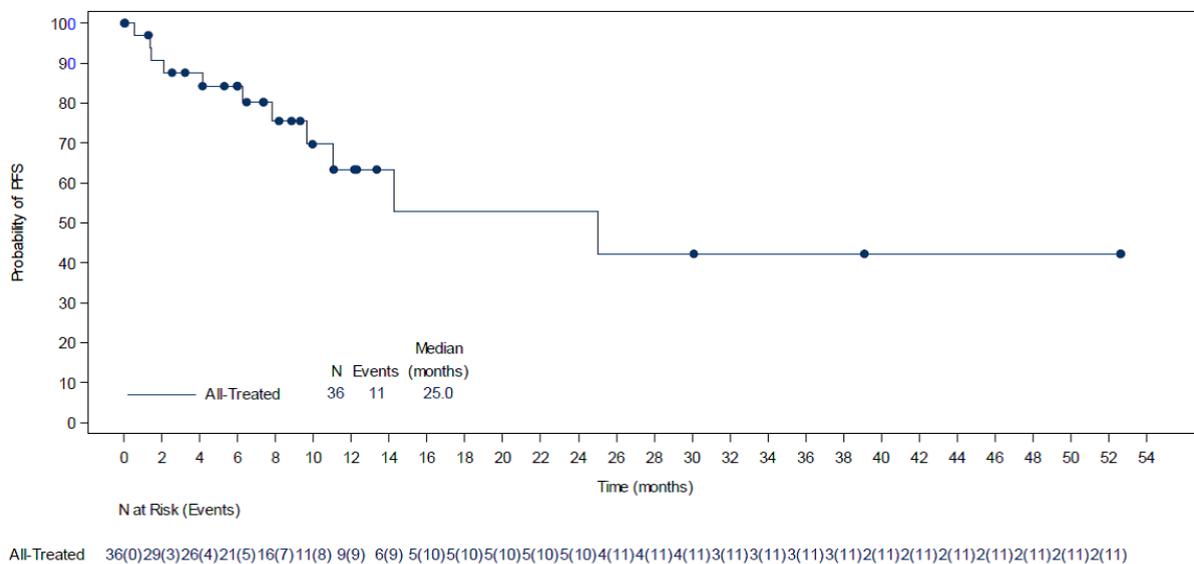


Abbildung 29: Progressionsfreies Überleben in der Studie 35-IST-002

Blaue Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR 35-IST-002, Abbildung 11-1 (74)

Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS fällt in der Studie 35-IST-002 über 14 Monate weitgehend gleichmäßig ab. Ab 14 Monaten wird ein Plateau erreicht. Der Median betrug 25 Monate.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

4.3.2.3.4.1.2.5 Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen – Studien (weitere Untersuchungen)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben für spezifischen CTCL-Diagnosen – aus Studien (weitere Untersuchungen)

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	Die Operationalisierung des PFS wird in Tabelle 4-106 beschrieben. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides, LyP, pcALCL sowie Mischformen aufgenommen. Die PFS-Analyse für spezifische CTCL (Mycosis fungoides, LyP, pcALCL sowie Mischformen) wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (78). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.
35-IST-002	Die Operationalisierung des PFS wird in Tabelle 4-106 beschrieben. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom aufgenommen. Die PFS-Analyse für spezifische CTCL (Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom) wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (79). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.
CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; LyP: Lymphomatoide Papulose; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; Progressionsfreies Überleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SAP: Statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentiell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies

Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie, 35-IST-001	Brentuximab Vedotin (N = 72)				
Diagnose:	pcALCL (N = 3)	MF (N = 41)	LyP (N = 13)	LyP/MF (N = 11)	Gem. Histologie^a (N = 13)
Patienten mit Ereignis (PD oder Tod), n (%)	2 (67)	29 (71)	5 (38)	8 (73)	9 (69)
Median, Monate [95 %-KI] ^b	10,2 (0,5; 10,2)	10,1 (4,5; 14,7)	11,7 (2,1; 35,6)	6,9 (1,6; 11,7)	6,9 (2,2; 11,7)
3-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	67 (5; 95)	75 (59; 86)	83 (46; 95)	80 (41; 95)	75 (41; 91)
6-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	67 (5; 95)	64 (46; 77)	71 (33; 90)	69 (30; 89)	66 (32; 86)
9-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	67 (5; 95)	57 (39; 71)	71 (33; 90)	34 (8; 63)	33 (8; 61)
12-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	-	35 (18; 53)	35 (2; 77)	-	-
18-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	-	22 (8; 40)	35 (2; 77)	-	-
24-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	-	4 (0; 18)	35 (2; 77)	-	-
30-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	-	4 (0; 18)	35 (2; 77)	-	-
Studie, 35-IST-002	Brentuximab Vedotin (N = 36)				
Diagnose:	Mycosis fungoides, (N = 32)				
Patienten mit Ereignis (PD oder Tod), n (%)	8 (25)				
Median, Monate [95 %-KI] ^b	25,0 (11,0; -)				
3-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	86 (68; 95)				
6-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	86 (68; 95)				
9-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	82 (61; 92)				
12-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	74 (49; 88)				
18-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	62 (30; 83)				
24-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	62 (30; 83)				
30-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	50 (18; 75)				
^a Gemischte Histologie: Patienten mit den Diagnosen LyP/MF, pcALCL/MF und pcALCL/LyP					
^b Zweiseitiges 95 %-KI nach Clopper-Pearson-Verfahren					
LyP: Lymphomatoide Papulose; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; PD: Progression; PFS: Progressionsfreies Überleben;					
Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 11-9; CSR 35-IST-002, Tabelle 11-10 (70, 74)					

In der Studie 35-IST-001 waren medianes progressionsfreies Überleben und 6-Monats-PFS von Patienten mit pcALCL (10,2 Monate bzw. 67 %), Mycosis fungoides (10,1 Monate bzw. 64 %) und Lymphomatoider Papulose (11,7 Monate bzw. 71 %) vergleichbar. Bei Patienten mit LyP/MF sowie bei allen Patienten mit gemischter Histologie (LyP/MF, pcALCL/MF und pcALCL/LyP) war das PFS mit jeweils 6,9 Monaten tendenziell niedriger. Eine PFS-Analyse der Patienten mit Sézary-Syndrom wurde wegen der geringen Patientenpatientenzahlen (n = 2) für Studie 35-IST-001 nicht durchgeführt.

In der Studie 35-IST-002 betrug das mediane PFS von Patienten mit Mycosis fungoides 25 Monate. Das 6-Monats-PFS erreichte 86 %, das 12-Monats-PFS 74 % und das 24-Monats-PFS 62 %. Eine PFS-Analyse der Patienten mit Sézary-Syndrom wurde wegen der geringen Patientenpatientenzahlen (n = 4) für die Studie 35-IST-002 nicht durchgeführt.

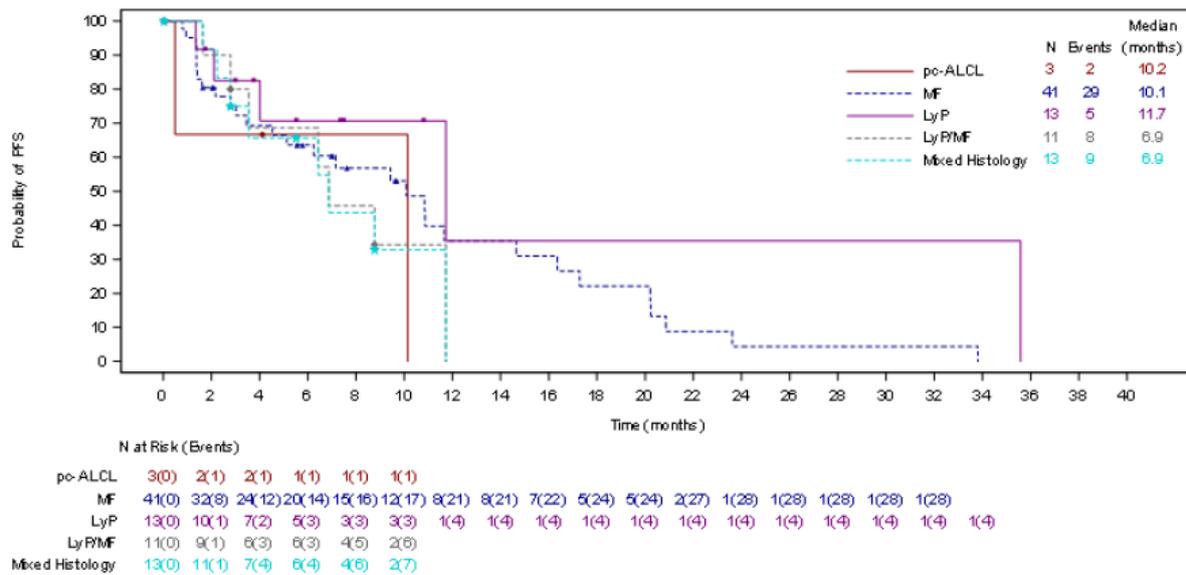


Abbildung 30: Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen in der Studie 35-IST-001

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR 35-IST-001, Abbildung 11-2 (70)

Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS nach spezifischen CTCL-Diagnosen in Studie 35-IST-001 zeigt während der ersten 9 Monate unabhängig von der Diagnose eine vergleichbare Entwicklung. Ein PFS, das länger als 12 Monate andauerte, wurde bei Patienten mit Mycosis fungoides und Lymphomatoider Papulose beobachtet.

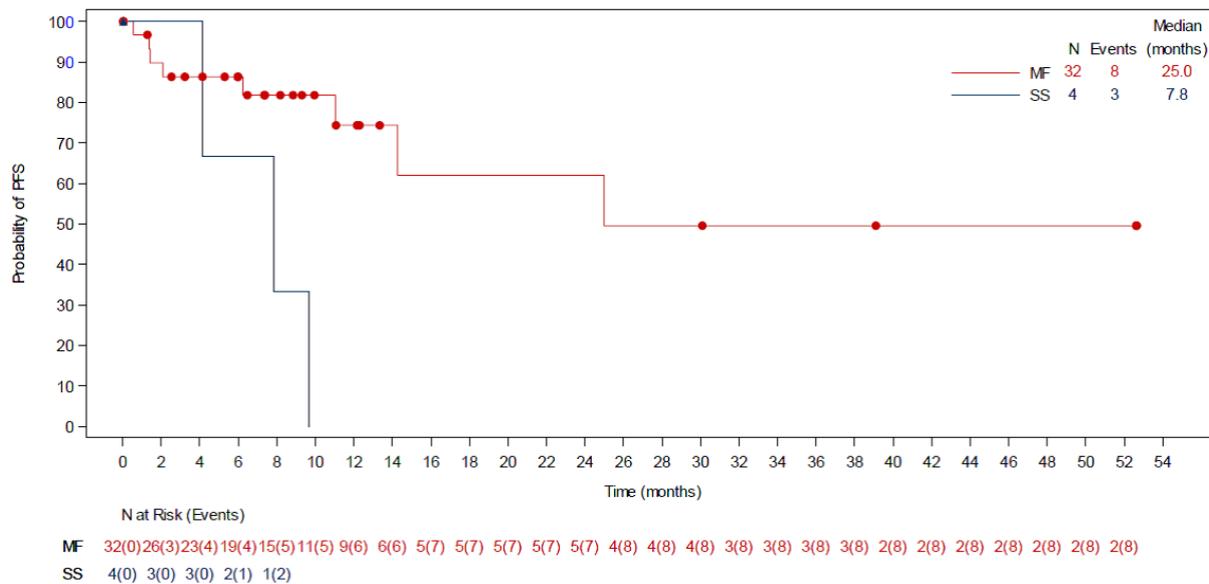


Abbildung 31: Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen in der Studie 35-IST-002

Rote Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR 35-IST-002, Abbildung 11-3 (74)

Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS von Patienten mit Mycosis fungoides zeigte einen langsamen Abfall über etwa 24 Monate und erreichte danach ein Plateau. Die PFS-Kurve der Sézary-Syndrom-Patienten fiel dagegen deutlich schneller ab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.1.2.6 Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides– Studien (weitere Untersuchungen)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides – aus Studien (weitere Untersuchungen)

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	Die Operationalisierung des PFS wird in Tabelle 4-106 beschrieben. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides, LyP, pcALCL sowie Mischformen aufgenommen. Die Analyse von Progressionsfreiem Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (78). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.
35-IST-002	Die Operationalisierung des PFS wird in Tabelle 4-106 beschrieben. In die Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom aufgenommen. Die Analyse von Progressionsfreiem Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides wurde im SAP als exploratorische Subgruppen-Analyse definiert (79). Die Ergebnisse werden deskriptiv präsentiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentiell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei Patienten mit Mycosis fungoides aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie, 35-IST-001	Brentuximab Vedotin (N = 72)	
Maximale CD30-Expression^a:	<10 %, (N = 20)	≥10 %, (N = 20)
Patienten mit Ereignis (PD oder Tod), n (%)	13 (65)	15 (75)
Median, Monate [95 %-KI] ^b	7,2 [1,6; 20,2]	10,8 (5,1; 16,4)
3-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	63 (38; 81)	90 (66; 97)
6-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	57 (32; 76)	73 (47; 88)
9-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	49 (24; 70)	67 (41; 84)
12-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	37 (12; 62)	38 (15; 61)
18-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	37 (12; 62)	15 (3; 38)
24-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	-	8 (0; 29)
30-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	-	8 (0; 29)
Studie, 35-IST-002	Brentuximab Vedotin (N = 36)	
Maximale CD30-Expression:	<10 %, (N = 17)	≥10 %, (N = 15)
Patienten mit Ereignis (PD oder Tod), n (%)	4 (24)	4 (27)
Median, Monate [95 %-KI] ^b	- (6,2; -)	25,0 (11,0; -)
3-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	87 (57; 97)	86 (54; 96)
6-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	87 (57; 97)	86 (54; 96)
9-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	77 (44; 92)	86 (54; 96)
12-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	77 (44; 92)	69 (25; 90)
18-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	52 (9; 83)	69 (25; 90)
24-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	52 (9; 83)	69 (25; 90)
30-Monats-PFS, % [95 %-KI] ^b	52 (9; 83)	46 (7; 79)
^a Für einen Patienten mit Mycosis fungoides war die Baseline-CD30-Expression nicht verfügbar. ^b Zweiseitiges 95 %-KI nach Clopper-Pearson-Verfahren CD30: Cluster of Differentiation 30; CR: Vollständige Remission; KI: Konfidenzintervall; ORR4: Mindestens 4 Monate anhaltendes objektives Ansprechen; PR: Teilremission Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 11-10; CSR 35-IST-002, Tabelle 11-11 (70, 74)		

In der Studie 35-IST-001 betrug das mediane progressionsfreie Überleben von MF-Patienten mit einer maximalen CD30-Expression <10 % 7,2 Monate im Vergleich zu 10,8 Monate bei MF-Patienten mit einer CD30-Expression von 10 % oder mehr. MF-Patienten mit einer maximalen CD30-Expression <10 % hatten ein 6-Monats-PFS von 57 % und ein 12-Monats-PFS von 37 %. MF-Patienten mit einer maximalen CD30-Expression ≥10 % hatten ein 6-Monats-PFS von 73 % und ein 12-Monats-PFS von 38 %.

In der Studie 35-IST-002 wurde das mediane progressionsfreie Überleben bei MF-Patienten mit einer maximalen CD30-Expression <10 % nicht erreicht. Bei MF-Patienten mit einer CD30-Expression von 10 % oder mehr betrug das mediane PFS 25,0 Monate. MF-Patienten mit einer maximalen CD30-Expression <10 % hatten ein 6-Monats-PFS von 87 %, ein 12-Monats-PFS von 77 % und ein 24-Monats-PFS von 52 %. MF-Patienten mit einer maximalen

CD30-Expression $\geq 10\%$ hatten ein 6-Monats-PFS von 86 %, ein 12-Monats-PFS von 69 % und ein 24-Monats-PFS von 69 %.

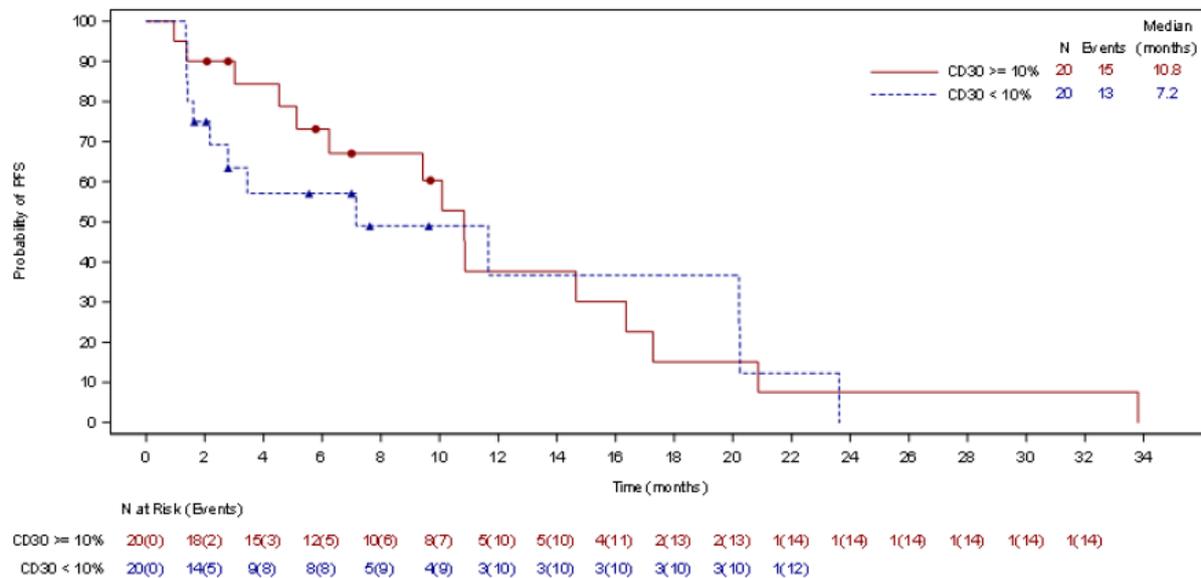


Abbildung 32: Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression bei MF-Patienten in der Studie 35-IST-001

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR 35-IST-001, Abbildung 11-3 (70)

Die Kaplan-Meier-Darstellung des PFS gemäß CD30-Expression zeigt in Studie 35-IST-001 zunächst einen schnelleren Abfall bei MF-Patienten mit einer CD30-Expression unter 10 %. Die Kurven kreuzen sich jedoch nach etwa 12 Monaten.

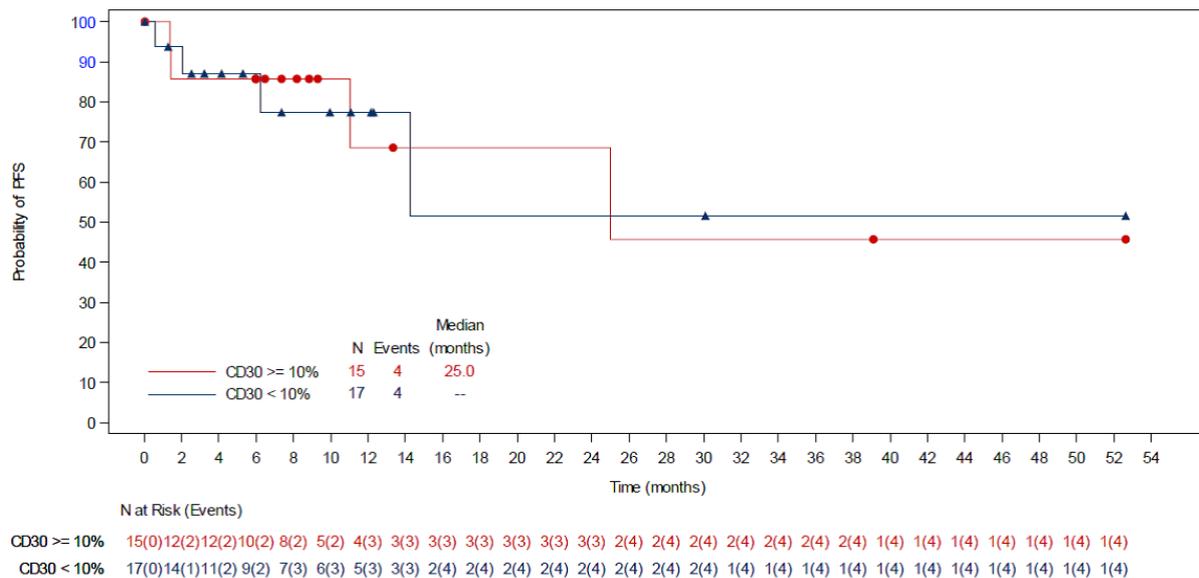


Abbildung 33: PFS entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression Bei MF-Patienten in der Studie 35-IST-002

Punkte: Zensierte Patienten

Quelle: CSR 35-IST-002, Abbildung 11-4 (74)

Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß CD30-Expression zeigt in Studie 35-IST-002 unabhängig von der CD30-Expression einen vergleichbaren Verlauf. Die beiden Kurven überlappen sich beinahe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.1.3 Sicherheit – Studien (weitere Untersuchungen)**4.3.2.3.4.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse – Studien (weitere Untersuchungen)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
35-IST-001	<p><u>Definitionen:</u></p> <p><u>Ein unerwünschtes Ereignis (UE)</u> war als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung definiert. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert sind, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten, mit ein.</p> <p>Anormale Laborwerte wurden nicht zwangsläufig als UE eingestuft, es sei denn der Wert führte zu einem Abbruch der Studienbehandlung, verursachte Symptome, erforderte eine therapeutische Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam eingestuft..</p> <p>Als <u>schweres unerwünschtes Ereignis</u> wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde</p> <p>Als <u>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</u> wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse:</u> Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte.</p> <p><u>Kodierung:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.</p> <p>Der Beobachtungsraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation (TEAE).</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einem UE/SUE usw.). Präsentiert werden die Ergebnisse für UE insgesamt, UE Grad 3 oder höher (gemäß NCI CTCAE) SUE und Studienabbrüche wegen UE. Zusätzlich werden die UE und SUE nach PT aufgelistet.</p> <p>Zusätzlich werden periphere Neuropathien, PN, (MedDRA SMQ) präsentiert. Als PT wurden periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Dysästhesie, muskuläre Schwäche und Parästhesie dokumentiert.</p> <p>Analysen: Die rein deskriptive Analyse der PN erfolgte in der Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einer PN). Präsentiert werden die Ergebnisse für PN insgesamt, Studienabbruch wegen peripherer Neuropathie, Zeit bis zum Beginn/Rückbildung der PN, maximaler PN-Schweregrad (gemäß NCI CTCAE), Patienten mit vollständiger/teilweiser/ohne PN-Rückbildung.</p>
35-IST-002	<p><u>Definitionen:</u></p> <p><u>Ein unerwünschtes Ereignis (UE)</u> war als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung definiert. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung,</p>

die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert sind, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten, mit ein.

Anormale Laborwerte wurden nicht zwangsläufig als UE eingestuft, es sei denn der Wert führte zu einem Abbruch oder einer Verzögerung der Studienbehandlung.

Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte

Kodierung: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.

Der Beobachtungsraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation (TEAE).

Analyse: Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einem UE/SUE usw.). Präsentiert werden die Ergebnisse für UE insgesamt, UE Grad 3 oder höher (gemäß NCI CTCAE) SUE und Studienabbrüche wegen UE. Zusätzlich werden die UE und SUE nach PT aufgelistet.

Zusätzlich werden periphere Neuropathien (MedDRA SMQ) präsentiert. Die dokumentierte PT lautete periphere sensorische Neuropathie.

Analysen: Die rein deskriptive Analyse der PN erfolgte in der Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einer PN). Präsentiert werden die Ergebnisse für PN insgesamt, Studienabbruch wegen peripherer Neuropathie, Zeit bis zum Beginn/Rückbildung der PN, Schweregrad der PN (gemäß NCI CTCAE), Patienten mit vollständiger/teilweiser/ohne PN-Rückbildung.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie. Die Ergebnisse solcher Studien gelten generell als potentielle hoch verzerrt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wird deshalb als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis (UE) aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Endpunkt		
Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis (UE), n (%)	69 (96)	35 (97)
Patienten mit ≥ 1 Schwerwiegendem Unerwünschtem Ereignis (SUE), n (%)	24 (33)	9 (25)
Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3, n (%)	21 (29)	12 (33)
Patienten mit einem Unerwünschtem Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, n (%)	7 (10)	Nicht berichtet
Tod unter Behandlung, n (%) ^a	2 (3)	1 (3)
^a Tod ab Behandlungsbeginn bis Tag 30 nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 12-2, 12-5, 12-7; CSR 35-IST-002, Tabellen 12-2, 12-5, 12-7 (70, 74)		

In der Studie 35-IST-001 berichteten 69 der 72 Patienten (96 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 24 Patienten (33 %) hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), 21 (29 %) dritt- oder höhergradige UE. Bei 7 Patienten (10 %) führte ein UE zum Abbruch der Studienbehandlung. Zwei Patienten (3 %) verstarben unter der Behandlung.

In der Studie 35-IST-002 berichteten 35 der 36 Patienten (97 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 9 Patienten (25 %) hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), 12 (33 %) dritt- oder höhergradige UE. Ein Patient (3 %) verstarb unter der Behandlung.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT bei mehr als 10 % der Patienten aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Patienten mit ≥ 1 Unerwünschtem Ereignis, n (%)	69 (96)	35 (97)
Periphere sensorische Neuropathie, n (%)	36 (50)	27 (75) ^a
Fatigue, n (%)	28 (39)	15 (42)
Übelkeit, n (%)	24 (33)	10 (28)
Diarrhö, n (%)	18 (25)	4 (11)
Makulopapulöses Exanthem, n (%)	17 (24)	5 (14)
Alopezie, n (%)	16 (22)	7 (19)
Kopfschmerzen, n (%)	13 (18)	(<10)
Pyrexie, n (%)	10 (14)	(<10)
Hautveränderungen, n (%)	10 (14)	(<10)
Benommenheit, n (%)	8 (11)	(<10)
Myalgie, n (%)	8 (11)	(<10)
Pruritus, n (%)	7 (10)	(<10)
Neutropenie, n (%)	(<10)	8 (22)
Verminderter Appetit, n (%)	(<10)	6 (17)
Dyspepsie, n (%)	(<10)	4 (11)
^a PT Periphere Neuropathie		
Quelle: Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 12-3; CSR 35-IST-002, Tabellen 12-3 (70, 74)		

Häufigste unerwünschte Ereignisse (PT) waren periphere sensorische Neuropathie (bei 50 % der Patienten in 35-IST-001 bzw. 75 % der Patienten in 35-IST-002), Fatigue (39 % bzw. 42 %), Übelkeit (33 % bzw. 28 %), Diarrhö (25 % bzw. 11 %), makulopapulöse Exantheme (24 % bzw. 14 %) und Alopezie (22 % bzw. 19 %).

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach PT bei ≥ 2 Patienten aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Patienten mit ≥ 1 Schwerwiegendem Unerwünschtem Ereignis, n (%)	24 (33)	9 (25)
Mycosis fungoides, n (%)	3 (4)	<2
Sepsis, n (%)	3 (4)	2 (6)
Anstieg des Blut-Kreatinins, n (%)	2 (3)	<2
Dehydrierung, n (%)	2 (3)	<2
Pyrexie, n (%)	2 (3)	<2
Hautinfektion, n (%)	2 (3)	<2
Staphylokokken-Infektion, n (%)	2 (3)	<2

Quelle: CSR 35-IST-001, Tabelle 12-8; CSR 35-IST-002, Tabellen 12-8 (70, 74)

In Studie 35-IST-001 wurden folgende SUE (PT) bei zwei oder mehr Patienten beobachtet: Mycosis fungoides, Sepsis, Anstiegs des Blut-Kreatinins, Dehydrierung, Pyrexie, Hautinfektion und Staphylokokken-Infektion. In Studie 35-IST-002 wurde lediglich das SUE Sepsis bei zwei Patienten berichtet.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Patienten mit Periphere Neuropathie (SMQ) nach PT und maximalem Schweregrad aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
	Brentuximab Vedotin N = 72	Brentuximab Vedotin N = 36
Alle PN-Ereignisse, n (%)	37 (51) ^a	27 (75)
PN-UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, n (%)	3 (4)	
Periphere sensorische Neuropathie, n (%)	36 (50)	27 (75)
Grad 1, n (%)		
Grad 2, n (%)	17 (24)	8 (22)
Grad 3, n (%)	18 (25)	18 (50)
Grad 4, N (%)	1 (1)	0
	0	1 (1)
Muskuläre Schwäche, n (%)	2 (3)	
Grad 1, n (%)	1 (1)	
Grad 1, n (%)	1 (1)	
Periphere motorische Neuropathie, n (%)	2 (3)	
Grad 1, n (%)		
Grad 1, n (%)	1 (1)	
	1 (1)	
Dysästhesie, n (%)	1 (1)	
Grad 1, n (%)	1 (1)	
Parästhesie, n (%)	1 (1)	
Grad 1, n (%)	1 (1)	

^a Basierend auf einer separaten Prüfarzt-Beurteilung hatten 7 weitere Patienten, die in dieser Tabelle nicht erfasst sind, eine periphere Neuropathie. 3 Patienten aus dieser Tabelle hatten gemäß dieser prüfarzt-Beurteilung keine periphere Neuropathie.

Trat ein PT mehrfach bei einem Patienten auf, wurde es nur einmal gezählt. Die Schweregrads-Einstufung erfolgte nach NCI CTCAE.

NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PN: Periphere Neuropathie; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query

Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 12-10; CSR 35-IST-002, Tabellen 12-9 (70, 74)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn und bis zur Rückbildung von Periphere Neuropathie-UE (Patienten mit PN-UE) aus Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	35-IST-001	35-IST-002
	Brentuximab Vedotin N = 41	Brentuximab Vedotin N = 27
Patienten mit vollständiger Rückbildung ^a aller PN-Ereignisse, n (%)	27 (66)	4 (15)
Patienten mit teilweiser Rückbildung oder Verbesserung ^b von PN-Ereignissen, n (%)	4 (10)	10 (37)
Patienten ohne Rückbildung oder Verbesserung von PN-Ereignissen, n (%)	10 (24)	11 (41)
Patienten mit präexistierender PN, die sich unter BV nicht verschlechterte		2 (7)
Patienten mit PN während der Studie, n (%)		
Maximal Grad 1, n (%)	17 (41)	
Maximal Grad 2, n (%)	24 (59)	
Maximal Grad 3, n (%)	0	
Maximal Grad 4, n (%)	0	
Patienten mit aktiver PN bei der letzten Nachbeobachtung, n (%)		
Maximal Grad 1, n (%)	8 (20)	14 (52)
Maximal Grad 2, n (%)	6 (15)	6 (22)
Maximal Grad 3, n (%)	0	0
Maximal Grad 4, n (%)	0	1 (4)
Zeit bis zum Beginn der PN (Wochen)		
n	41	25
MW (StD)	8,5 (7,4)	15,6 (11,5)
Median	6,1	13,0
Zeit bis zur Rückbildung oder Verbesserung der PN (Wochen)		
n	27	15
MW (StD)	58,8 (66,7)	27,8 (52,0)
Median	33,7	15,0
Dauer der Nachbeobachtung nach EoT für Patienten mit aktiver PN bei der letzten Nachbeobachtung (Wochen)		
n	14 ^c	21
MW (StD)	108,2 (89,0)	78,5 (77,9)
Median	87,9	51,6
PN-Ereignisse nach Beurteilung des Prüfarztes		
^a Ein Ereignis wurde als rückgebildet betrachtet, wenn es endete und dass sich später der Schweregrad änderte oder es zu einem Rezidiv kam.		
^b Abnahme des Schweregrads um mindestens ein Grad.		
^c Nur Patienten mit aktiver PN bei der letzten Nachbeobachtung		

Schweregrads-Einstufung nach NCI CTCAE

BV: Brentuximab Vedotin; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PN: Periphere Neuropathie; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; StD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR 35-IST-001, Tabelle 12-11; CSR 35-IST-002, Tabelle 12-10 (70, 74)

In den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 berichteten 51 % (37 von 72) bzw. 75 % (27 von 36 Patienten) über ein unerwünschtes Ereignis des SMQ Periphere Neuropathie (PN). Bei 3 Patienten der Studie 35-IST-001 führte eine PN zum Abbruch der Studienbehandlung. In der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle lautete die PT periphere sensorische Neuropathie. In beiden Studien betrafen die Schweregrade der PN-Ereignisse mit jeweils einer Ausnahme Grad 1 oder Grad 2. In Studie 35-IST-001 hatte ein Patient eine drittgradige, in Studie 35-IST-002 ein Patient eine viertgradige periphere sensorische Neuropathie (PT).

Die PN-Ereignisse bildeten sich während der Nachbeobachtung bei 66 % der betroffenen Patienten in Studie 35-IST-001 (N=41) vollständig und bei 10 % teilweise zurück. Bei 24 % der Patienten wurde über keine Rückbildung oder Verbesserung berichtet.

In Studie 35-IST-002 (N=27) bildeten sich die PN-Ereignisse im Laufe der Nachbeobachtung bei 15 % der Betroffenen vollständig, bei 37 % teilweise und bei 41 % nicht zurück.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen einarmigen Studien werden rein deskriptiv dargestellt. Von der Durchführung einer Metaanalyse wurde deshalb abgesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Aufgrund der Vorgaben des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln für Orphan Drugs sowie aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt (11, 65).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen

Die Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 demonstrierten eine hohe objektive Ansprechrate (CR oder PR) von Patienten mit CTCL auf eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin. In der Studie 35-IST-001 betrug die ORR 67 %, in Studie 35-IST-002 lag die ORR bei 64 %. Eine ORR4 hatten 26 % der Patienten der Studie 35-IST-001 und 50 % der Patienten der Studie 35-IST-002. Vollständige Remissionen (CR) wurden bei 31 % bzw. 3 % der Patienten berichtet.

ORRs von 50 % und mehr wurden in der Studie 35-IST-001 bei allen untersuchten spezifischen CTCL-Diagnosen registriert (pcALCL: 67 %; MF: 54 %; Sézary-Syndrom: 50 %; LyP: 92 %; LyP/MF: 73 %; gemischte Histologie: 69 %). In der Studie 35-IST-002 sprachen 66 % der MF- und 50 % der Sézary-Syndrom-Patienten auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin an.

Angaben zur maximalen CD30-Expression lagen für 40 MF-Patienten der Studie 35-IST-001 und für 32 MF-Patienten der Studie 35-IST-002 vor. In Studie 35-IST-001 wurde kein Zusammenhang zwischen maximaler Baseline-CD30-Expression und Ansprechen beobachtet. Jeweils 55 % der MF-Patienten mit maximaler CD30-Expression <10 % bzw. ≥10 % sprachen auf Brentuximab Vedotin an (CR oder PR). Eine ORR4 erreichten je 20 %, ein CR 15 % bzw. 10 % der MF-Patienten.

In Studie 35-IST-002 sprachen 53 % der MF-Patienten mit maximaler CD30-Expression <10 % auf die BV-Behandlung an, im Vergleich zu 80 % der Patienten mit CD30-Expression ≥10 %. Eine ORR4 erreichten 41 % der MF-Patienten mit CD30-Expression <10 % und 67 % der MF-Patienten mit CD30-Expression ≥10 %. Vollständige Remissionen (CR) wurden unabhängig von der CD30-Expression bei keinem Patienten mit Mycosis fungoides beobachtet.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In Studie 35-IST-001 betrug das mediane PFS 10,1 Monate, in Studie 35-IST-002 waren es 25,0 Monate. Das 6-Monats-PFS betrug 63 % bzw. 84 %, das Ein-Jahres-PFS 27 % bzw. 63 %.

In Studie 35-IST-001 waren medianes und 6-Monats-PFS von Patienten mit pcALCL (10,2 Monate bzw. 67 %), Mycosis fungoides (10,1 Monate bzw. 64 %) und Lymphomatoider Papulose (11,7 Monate bzw. 71 %) vergleichbar. Bei Patienten mit gemischter Histologie (LyP/MF, pcALCL/MF, pcALCL/LyP) war das mediane PFS mit 6,9 Monaten tendenziell kürzer.

In Studie 35-IST-002 betrug das mediane PFS von MF-Patienten 25 Monate. Das 6-Monats-PFS erreichte 86 %, das 12-Monats-PFS 74 %, das 24-Monats-PFS 62 %. Eine PFS-Analyse der Patienten mit Sézary-Syndrom wurde wegen der geringen Patientenzahlen (n = 4) für die Studie 35-IST-002 nicht durchgeführt.

Bei MF-Patienten mit maximaler Baseline-CD30-Expression ≥ 10 % war in Studie 35-IST-001 das mediane PFS mit 10,8 Monaten tendenziell höher als bei Patienten mit CD30-Expression < 10 % (7,2 Monate). Das 6-Monats-PFS betrug 73 % (CD30-Expression ≥ 10 %) bzw. 57 % (CD30-Expression < 10 %). In Studie 35-IST-002 war das PFS bei höherer und niedrigerer CD30-Expression vergleichbar (6-Monats-PFS: 86 % bzw. 87 %).

Sicherheit

In der Studie 35-IST-001 berichteten 69 der 72 Patienten (96 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 24 Patienten (33 %) hatten ≥ 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), 21 (29 %) dritt- oder höhergradige UE. Bei 7 Patienten (10 %) führte ein UE zum Abbruch der Studienbehandlung. Zwei Patienten (3 %) verstarben unter der Behandlung.

In der Studie 35-IST-002 berichteten 35 der 36 Patienten (97 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 9 Patienten (25 %) hatten ≥ 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), 12 (33 %) dritt- oder höhergradige UE. Ein Patient (3 %) verstarb unter der Behandlung.

Häufigste unerwünschte Ereignisse (PT) waren periphere sensorische Neuropathie (bei 50 % der Patienten in 35-IST-001 bzw. 75 % der Patienten in 35-IST-002), Fatigue (39 % bzw. 42 %), Übelkeit (33 % bzw. 28 %), Diarrhö (25 % bzw. 11 %), makulopapulöse Exantheme (24 % bzw. 14 %) und Alopezie (22 % bzw. 19 %).

In Studie 35-IST-001 wurden folgende die SUE (PT) Mycosis fungoides, Sepsis, Anstieg des Blut-Kreatinins, Dehydrierung, Pyrexie, Hautinfektion und Staphylokokken-Infektion bei zwei oder mehr Patienten beobachtet. In Studie 35-IST-002 wurde lediglich das SUE Sepsis bei zwei Patienten berichtet.

51 % (37 von 72) bzw. 75 % (27 von 36 Patienten) berichteten in Studie 35-IST-001 bzw. 35-IST-002 über ein unerwünschtes Ereignis des SMQ Periphere Neuropathie. Bei 3 Patienten

der Studie 35-IST-001 führte eine PN zum Abbruch der Studienbehandlung. In beiden Studien betrug die Schweregrade der PN-Ereignisse mit jeweils einer Ausnahme Grad 1 oder Grad 2.

Die PN-Ereignisse bildeten sich in Studie 35-IST-001 während der Nachbeobachtung bei 66 % der Betroffenen (N = 41) vollständig und bei 10 % teilweise zurück. 24 % der Patienten berichteten über keine Rückbildung oder Verbesserung.

In Studie 35-IST-002 (N = 27) bildeten sich die PN-Ereignisse im Laufe der Nachbeobachtung bei 15 % der Betroffenen vollständig, bei 37 % teilweise und bei 41 % nicht zurück.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro (zum Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (3). Der Orphan Drug-Status wurde am 15. Januar 2009 und am 07. Dezember 2017 seitens der EU-Kommission der EMA anhand der Orphan Designation EU/3/08/596 erteilt (4, 5). Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt (6).

Für die vorliegende Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie auf Grundlage der offenen, randomisierten, ALCANZA-Studie bestimmt. ALCANZA war eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit Evidenzstufe Ib (22). Hinsichtlich der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenz-basierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 31. Mai 2016.

Ergänzend werden die beiden offenen nicht-kontrollierten Prüfarzt-gesponserten Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 (Evidenzstufe IV) als supportive Evidenz dargestellt. Die Ergebnisse der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 weisen in dieselbe Richtung wie die

Ergebnisse der ALCANZA-Studie. Aufgrund der höheren Evidenz von randomisierten, kontrollierten Studien werden aber für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nur die Ergebnisse der zulassungsbegründenden ALCANZA-Studie herangezogen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Brentuximab Vedotin wurde am 15. Januar 2009 und am 07. Dezember 2017 (für CTCL) durch die EU-Kommission der EMA der Status des Orphan Drugs (EU/3/08/596) zuerkannt (4, 5). Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt (6, 8).

Für die vorliegende Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für die „ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ auf

Grundlage der ALCANZA-Studie bestimmt. ALCANZA war eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit der Evidenzstufe Ib (22). Aufgrund der großen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der ALCANZA-Studie sowie wegen der Einhaltung höchster Gütekriterien der evidenz-basierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die ALCANZA-Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene der Endpunkte keine Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken. Studienzentren in Deutschland waren Teil der ALCANZA Studie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin auf Endpunktebene wird in Tabelle 4-118 zusammengefasst.

Tabelle 4-118: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin auf Endpunktebene

Endpunkt	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie (BEX oder MTX) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,89 [0,43; 1,84]; p=0,742	Nicht quantifizierbar
Morbidität		
Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)	RR: 4,50 [2,27; 8,90]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
ORR4 Haut	RR: 4,1 [2,25; 7,46]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Vollständige Remission (CR)	RR: 10 [1,32; 75,84]; p=0,005	Erheblicher Zusatznutzen
Vollständige Hautremission	RR: 17 [2,33; 124]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zum Ansprechen	HR: 2,31 [1,23; 4,34]; p=0,006	Beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum Haut-Ansprechen	HR: 2,49 [1,46; 4,24]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens (DOR)	HR: 1,03; [0,38; 2,79]; p=n.s.	Nicht quantifizierbar
Dauer des Hautansprechens	HR: 0,47 [0,19; 1,12]; p=n.s.	Nicht quantifizierbar
Reduktion der Hautsymptome (Skindex-29-Symptomdomäne, Patientenbeurteilung) Patienten mit MID-Verbesserung Maximale Verbesserung	RR: 1,6 [1,116; 2,29]; p=0,0083 MWD: -18,9 [-26,6; -11,2]; p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen Vorteil
Reduktion der Hautveränderungen (Arztbeurteilung)	MWD: -36,18 [-52,88; -19,47]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,27 [0,17; 0,43]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Hautüberleben (Haut-PFS)	HR: 0,26 [0,16; 0,42]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR: 0,29 [0,19; 0,43]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)	HR: 0,24 [0,15; 0,38]; p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen Patienten mit ≥ 1 stationärem Aufenthalt Stationäre Aufenthalte Stationäre Aufenthalte pro Patient Stationäre Aufenthaltstage pro Patient Patienten mit ≥ 1 ambulanten Behandlung Ambulante Behandlungen Ambulante Behandlungen pro Patient Patienten mit Fehltagen bei der Arbeit oder anderen Aktivitäten	RR: 0,68 [0,42; 1,08]; p=0,142 MWD: 0,5 [-0,62; 1,62]; p=0,373 RR: 0,53 [0,01; 19,34]; p=0,894 MWD: 71,9 [-40,99; 184,9]; p=0,198 RR: 1,27 [0,91; 1,76]; p=0,215 MWD: -8,7 [-18,29; 0,89]; p=0,075 RR: 0,46 [0,14; 1,54]; p=0,338 RR: 1,44 [0,66; 3,14]; p=0,483	Nicht quantifizierbar Nicht quantifizierbar Nicht quantifizierbar Nicht quantifizierbar Nicht quantifizierbar Nicht quantifizierbar Nicht quantifizierbar Nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MWD: 2,8 [-8,79; 14,39]; p=0,632	Nicht quantifizierbar

Endpunkt	Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie (BEX oder MTX) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G, Lebensqualität (MID-Verbesserung)		
Gesamtscore	RR: 1,13 [0,81; 1,56]; p=0,480	Nicht quantifizierbar
Körperliches Wohlbefinden	RR: 1,11 [0,83; 1,48]; p=0,473	Nicht quantifizierbar
Verhältnis zu Freunden/Familie	RR: 1,03 [0,71; 1,51]; p=0,86	Nicht quantifizierbar
Seelisches Wohlbefinden	RR: 1,12 [0,74; 1,69]; p=0,592	Nicht quantifizierbar
Funktionsfähigkeit	RR: 1,23 [0,88; 1,72]; p=0,218	Nicht quantifizierbar
Skindex-29, Lebensqualität (MID-Verbesserung)		
Gesamtscore	RR: 1,44 [1,02; 2,05]; p=0,035	Geringer Zusatznutzen
Subdomäne Emotionen	RR: 1,56 [1,09; 2,24]; p=0,014	Geringer Zusatznutzen
Subdomäne Funktionen	RR: 1,88 [1,14; 3,09]; p=0,010	Beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,06 [0,96; 1,16]; p=0,26	Nicht quantifizierbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,99 [0,58; 1,71]; p=0,98	Nicht quantifizierbar
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥Grad 3)	RR: 0,87 [0,59; 1,30]; p=0,506	Nicht quantifizierbar
Patienten mit einem Unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	RR: 3,0 [1,17; 7,71]; p=0,0139	Geringer Schaden
BEX: Bexaroten; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MID: Minimale klinisch bedeutsame Differenz; MWD: Mittelwertdifferenz; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥4 Monate; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardized MedDRA Query; vs.: versus		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der ALCANZA-Studie als schweres unerwünschtes Ereignis erfasst. Diesem Endpunkt kommt aus Patientensicht zwar eine hohe Bedeutung zu, um jedoch Wirksamkeit, Nutzen und Zusatznutzen einer neuen Therapie bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen zu analysieren und zu beurteilen, ist das Gesamtüberleben nur bedingt geeignet (18), da die Lebenserwartung der meisten Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen lediglich mäßig bis gar nicht eingeschränkt ist, Patienten bereits ein höheres Lebensalter aufweisen, kurzfristig nur wenig Ereignisse auftreten und patientenindividuelle Folgetherapien nach Abschluss der Studienbehandlung die Überlebensresultate verzerren können. Dies ist insbesondere bei Erkrankungen, bei denen die Patienten eine Vielzahl von Therapielinien durchlaufen, problematisch. Auch die Zulassungsbehörde EMA stufte im Rahmen des Scientific Advice zur ALCANZA-Studie das Gesamtüberleben wegen des sehr langen natürlichen Krankheitsverlaufs als „nicht realistischen Endpunkt“ ein (21).

Das Gesamtüberleben war deshalb kein prädefiniertes Endpunkt und die Fallzahlberechnung war nicht auf die Detektierung von Überlebensunterschieden ausgelegt. Die post-hoc durchgeführte Time-to-Event-Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergab für Brentuximab Vedotin und die Kontrolltherapie ein vergleichbares Risiko (Hazard Ratio: 0,89 [95 %-KI: 0,43; 1,84]; $p=0,742$). Für die Nutzendimension Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben) ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

Morbidität

Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)

Ein wichtiges Ziel der Behandlung kutaner Lymphome ist die Induktion dauerhafter, qualitativ hochwertiger Remissionen (28). Dieses Therapieziel wurde in der ALCANZA-Studie durch den Endpunkt „objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)“ abgebildet. Für eine ORR4 war die Kombination eines qualitativ hochwertigen Ansprechens gemäß GRS (Tabelle 4-21), das u.a. eine mindestens 50 %ige Rückbildung der unmittelbar patientenrelevanten Hautsymptomatik beinhaltete, mit einer viermonatigen Mindestansprechdauer (dauerhaftes Ansprechen) gefordert.

Die objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) war der primäre Endpunkt der ALCANZA-Studie. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin war mit einer mehr als viermal größeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, ein mindestens 4 Monate anhaltendes objektives Ansprechen zu erreichen, als mit der Kontrolltherapie Bexaroten bzw. Methotrexat (relatives Risiko: 4,50 [95 %-KI: 2,27; 8,90]; $p<0,001$). Dieser Effekt wurde auch durch die gesonderte Analyse des Hautansprechens (RR: 4,1 [95 %-KI: 2,25; 7,46]; $p<0,001$) und durch vergleichbare Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für eine Ansprechdauer von mindestens 6 Monaten (ORR6) sowie von mindestens 8 Monaten (ORR8) bestätigt. Außerdem halbierte Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie signifikant sowohl die Zeit bis zum CTCL-Gesamtansprechen (Hazard Ratio: 2,31) als auch die Zeit bis zum Ansprechen der besonders patientenrelevanten Haut-Symptomatik (Hazard Ratio: 2,49).

Brentuximab Vedotin induzierte also mehr als viermal so häufig wie die Kontrolltherapie dauerhafte, unmittelbar patientenrelevante (≥ 50 % Rückbildung der Hautsymptomatik), qualitativ hochwertige Remissionen. Das bedeutet eine gegenüber der Vergleichstherapie (Bexaroten oder Methotrexat) bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4) ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Vollständige Remission (CR)

Vollständige Remission bedeutet die komplette CTCL-Rückbildung (keine Anzeichen und Symptome der Erkrankung), d.h. der Patient ist defacto krankheitsfrei. Dieses unmittelbar patientenrelevante Behandlungsziel erreichten mit Brentuximab Vedotin 10 von 64 Patienten im Vergleich zu einem Patienten der Kontrollgruppe (relatives Risiko: 10 [95 %-KI: 1,32;

75,84]; $p=0,005$). Eine vollständige Remission der besonders patientenrelevanten Hautveränderungen erreichten 17 Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe im Vergleich zu lediglich einem Patienten der Kontrollgruppe (RR: 17 [95 %-KI: 2,33; 124]; $p<0,001$).

Die in den Endpunkten vollständige Remission und vollständige Hautremission gezeigte Wirksamkeit entspricht gemäß IQWiG-Methodik einem dramatischen Effekt, der erreicht wird, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt bzw. erreicht, da die Werte nicht als starre Grenze zu interpretieren sind. Ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden (9).

Die vollständige Rückbildung des CTCL bedeutet gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich deshalb für den Endpunkt vollständige Remission ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Zeit bis zum Ansprechen

Brentuximab Vedotin wirkte schnell und halbierte statistisch signifikant die Zeit bis zum CTCL-Ansprechen im Vergleich zur Kontrolltherapie (HR: 2,31 [95 %-KI: 1,23; 4,34]; $p=0,006$). Die Zeit bis zum Hautansprechen wurde mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie ebenfalls mehr als halbiert (HR: 2,49 [95 %-KI: 1,46; 4,24]; $p<0,001$).

Die statistisch signifikanten, deutlichen Reduktionen der Zeit bis zum CTCL-Gesamtansprechen und bis zum Hautansprechen bedeuten eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Dauer bis zum Ansprechen ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Reduktion der Hautsymptome/Hautveränderungen

Die Hautveränderungen durch kutane Lymphome beeinträchtigen die Patienten häufig sehr stark. CTCL verursachen belästigende Symptome wie z.B. Pruritus, Schmerzen und Brennen und führen zu erheblichen Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes der Patienten. Die Hautsymptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen und sind deshalb unmittelbar patientenrelevant. In der ALCANZA-Studie beurteilten sowohl die Patienten (Symptomdomäne des Skindex-29) als auch die Ärzte (mSWAT) die Ausprägung der Hautsymptome.

Brentuximab Vedotin reduzierte die CTCL-Symptome gemäß Skindex-29-Symptomdomäne (Patientenbeurteilung) signifikant stärker als die Kontrolltherapie. Das relative Risiko für eine klinisch relevante Verbesserung betrug 1,6 [95 %-KI: 1,12; 2,29]; $p=0,008$ zugunsten von Brentuximab Vedotin. Zusätzlich war die maximale Symptom-Verbesserung in der Brentuximab Vedotin-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (MWD: -18,9 [95 %-KI: -26,6; -11,2]; $p<0,001$).

Entsprechend der Arztbeurteilung erreichte die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Brentuximab Vedotin zumindest eine Teilremission der Hautveränderungen (Reduktion des mSWAT-Scores um mehr als 50 %). Diese Verbesserung des Hautbefunds korrelierte mit einem deutlich besseren objektiven Gesamtansprechen (Voll- oder Teilremission gemäß GRS).

Die durchschnittliche maximale Veränderung des mSWAT war mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikant größer als mit der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat). Mit Brentuximab Vedotin bildeten sich bei allen Patienten die Hautveränderungen im Mittel um mehr als 2 Drittel zurück, während in der Kontrollgruppe nur eine Rückbildung um ein Drittel erfolgte.

Die Reduktion der Hautsymptome/Hautveränderungen bedeutet gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Für den Endpunkt Reduktion der Hautsymptome/-veränderungen ergibt sich deshalb ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.**

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Progressionen kutaner Lymphome sind wegen der guten äußeren Sichtbarkeit der Hautveränderungen unmittelbar patientenrelevant (33). Eine Progredienz der Hautmanifestationen geht mit potentiell vermehrten und stärkeren kutanen Symptomen (Schmerz, Juckreiz etc.) einher, verstärkt die Beeinträchtigungen des Aussehens der Patienten und erhöht die Gefahr sozialer Stigmatisierungen (80, 81). Wegen der relativ geringen krankheitsassoziierten Mortalität von CTCL-Patienten spielt die Mortalitäts-Komponente für das PFS nur eine nachgeordnete Rolle. Das PFS bildet bei CTCL in erster Linie das Ausmaß der Verzögerung der Entwicklung neuer Tumorlokalisationen oder der Vergrößerung bestehender Manifestationen ab.

Brentuximab Vedotin reduzierte das Risiko für ein PFS-Ereignis (Progression oder Tod) im Vergleich zur Kontrollgruppe auf beinahe ein Viertel. Die Hazard Ratio betrug 0,27 [95 %-KI: 0,17; 0,43]; $p < 0,001$ zugunsten von Brentuximab Vedotin. Das Risiko für ein Haut-PFS-Ereignis (PFS auf Basis der Hautsymptomatik) wurde mit Brentuximab Vedotin ebenfalls auf beinahe ein Viertel im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert (HR: 0,26 [95 %-KI: 0,16; 0,42]; $p < 0,001$).

Das mediane PFS von 16,7 Monaten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe ist für die Patienten von höchster Relevanz. Ein derart langes PFS wurde bisher noch mit keiner anderen Substanz bei kutanen T-Zell-Lymphomen erreicht. Mit Brentuximab Vedotin steht erstmalig eine Substanz zur Verfügung, die die hohe Krankheitslast erheblich zu senken vermag.

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie des progressionsfreien Haut-Überlebens bedeutet entsprechend der AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Entsprechend AM-NutzenV § 5

Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die drei Komponenten des Endpunktes EFS, Progression, Tod und Behandlungsabbruch, sind unmittelbar patientenrelevant. Progressionen gehen mit potentiell vermehrten und stärkeren kutanen Symptomen (Schmerz, Juckreiz etc.) einher und/oder haben einschneidende therapeutische Maßnahmen zur Folge. Ein Behandlungsabbruch bedeutet, dass dem Patienten die aktuelle Behandlungsoption nicht mehr zu Verfügung steht und er auf eine alternative Therapie mit möglicherweise geringerer Wirksamkeit und/oder mehr Nebenwirkungen ausweichen muss.

Brentuximab Vedotin verlängerte das ereignisfreie Überleben (EFS) signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe um mehr als das Dreifache. Die Hazard Ratio betrug 0,29 [95 %-KI: 0,19; 0,43] ($p < 0,001$).

Die Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS) entspricht einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für den Endpunkt ereignisfreies Überleben ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie

Die Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie bedeutet aus Sicht des Patienten, dass die aktuelle Behandlung (d.h. die Studienbehandlung) versagt hat. Die Dauer bis zur nächsten antineoplastischen Therapie stellt deshalb ein funktionelles und klinisch relevantes Maß für die Effektivität einer CTCL-Therapie dar (40).

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin war mit einer Vervierfachung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe assoziiert. Die Hazard Ratio betrug 0,24 [95 %-KI: 0,15; 0,38]; $p < 0,001$.

Die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie entspricht einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen

Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen korreliert mit dem Gesundheitszustand des Patienten. Sie ist darüber hinaus wegen der damit verbundenen Einschränkungen für den Patienten (Zeitverlust, Abwesenheit vom Arbeitsplatz, Fehlen bei sonstigen Aktivitäten) sowie aufgrund der Notwendigkeit u.U. schmerzhafte oder unangenehme medizinische Prozeduren ertragen zu müssen, unmittelbar patientenrelevant.

Bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe. Trotz längerer Beobachtungsdauer mit Brentuximab Vedotin (BV) wurden tendenziell weniger BV-Patienten stationär behandelt als Kontrollpatienten (19 vs. 28; RR: 0,68 [95 %-KI: 0,42; 1,08]; p=0,142). Die Zahl der stationären Aufenthalte pro Patientenjahr war im BV-Arm numerisch niedriger (0,49 vs. 0,75; RR: 0,53 [95 %-KI: 0,01; 19,34]; p=0,894). Ambulante Behandlungen wurden bei 30 BV- und 38 Kontrollpatienten durchgeführt (RR: 1,27 [95 %-KI: 0,91; 1,76]; p=0,215).

Für den Endpunkt Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Kutane Lymphome belasten den Patienten und können insbesondere in späten Stadien zu erheblichen Einschränkungen des Gesundheitszustandes führen. Der Gesundheitszustand hat deshalb eine hohe Patientenrelevanz.

Die Veränderungen des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) im Vergleich zu Baseline waren in Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe vergleichbar (MWD: 2,8 [-8,79; 14,39]; p=0,632).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

Zusammenfassung Endpunktkategorie Morbidität

In der Gesamtsicht ergibt sich für die Endpunkt-Kategorie Morbidität eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Diese Schlussfolgerung ergibt sich aus dem erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte ORR4, CR, PFS, EFS und Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie sowie dem beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte Reduktion der Hautsymptome und Zeit bis zum Ansprechen.

Im Hinblick auf fehlende effektive Therapiealternativen und entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie Morbidität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-G

Der Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire (FACT-G) beurteilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten, die wegen onkologischer Erkrankungen behandelt werden. Die Analysen zeigten weder für den Gesamtscore noch für die vier Subdomänen körperliches Wohlbefinden, Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie, seelisches Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit signifikante Unterschiede zwischen

den Behandlungsgruppen. Die Anteile der Patienten mit MID-Verbesserung waren mit Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie vergleichbar. Dies ist insbesondere im Hinblick auf mögliche unerwünschte zytotoxische Effekte von Bedeutung und unterstreicht den positiven Gesamteffekt von Brentuximab Vedotin.

Für den Endpunkt FACT-G (Gesamtscore und Subdomänen körperliches Wohlbefinden, Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie, seelisches Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit) ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

Skindex-29

Der Skindex-29-Fragebogen ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Beurteilung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität durch den Patienten. Der Skindex-29-Fragebogen umfasst 29 Items, die in die drei Subdomänen Symptome, Emotionen und Funktionalität unterteilt werden können. Die Subdomäne Symptome wird der Endpunkt-Kategorie Morbidität zugeordnet und dort gesondert dargestellt.

Die Dermatologie-assoziierte gesundheitsbezogene Lebensqualität, bestimmt mit dem Skindex-29, war mit Brentuximab Vedotin signifikant besser als mit der Kontrolltherapie. Signifikant mehr Brentuximab Vedotin- als Kontrollpatienten erreichten MID-Verbesserungen des Skindex-29 Gesamtscore (RR: 1,44, [95 %-KI: 1,02; 2,05]; p=0,035) und der Subdomänen Emotionen (RR: 1,56 [95 %-KI: 1,09; 2,24]; p=0,014) und Funktionen (RR:1,88 [95 %-KI: 1,14; 3,09]; p=0,010).

Für den Skindex-29-Gesamtscore und für die Skindex-29-Subdomäne Emotionen ergeben sich entsprechend AM-NutzenV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserungen des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich deshalb für Skindex-29-Gesamtscore und für die Skindex-29-Subdomäne Emotionen jeweils ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Für die Skindex-29-Subdomäne Funktionen ergibt sich entsprechend AM-NutzenV eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich deshalb für die Skindex-29-Subdomäne Funktionen ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Zusammenfassung Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen die Auswertungen der Befragungen gemäß FACT-G (onkologie-spezifische HRQoL) und Skindex-29 (dermatologie-spezifische HRQoL) vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens von FACT-G-Gesamtscore und FACT-G-Subdomänen wurde jeweils als nicht quantifizierbar klassifiziert. Für den Skindex-29-Gesamtscore und die Skindex-29-Subdomäne Emotionen wurde das

Ausmaß des Zusatznutzens jeweils als gering klassifiziert, für die Skindex-29-Subdomäne Funktionen ergab sich ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Endpunktkategorie Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) (RR: 1,06 [95 %-KI: 0,96; 1,16]; p=0,26), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (RR: 0,99 [95 %-KI: 0,58; 1,71]; p=0,98), und schweren unerwünschten Ereignissen (\geq Grad 3) (RR: 0,87 [95 %-KI: 0,59; 1,30]; p=0,506) waren mit Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie vergleichbar. Statistisch signifikant mehr Brentuximab Vedotin-Patienten hatten jedoch ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte (RR: 3,0 [95 %-KI: 1,17; 7,71]; p=0,0139). Trotz möglicher unerwünschter zytotoxischer Effekte beeinträchtigte Brentuximab Vedotin die Lebensqualität der Patienten (erhoben mit dem FACT-G Fragenbogen) im Vergleich zur Kontrolltherapie nicht. In Bezug auf die Dermatologie-spezifische Lebensqualität (erhoben mit dem Skindex-29-Fragebogen) erreichten sogar signifikant mehr Brentuximab Vedotin-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (MID) als Patienten der Kontrollgruppe.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V in der Gesamtschau ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**, lediglich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist ein Schaden mit dem Ausmaß gering zu verzeichnen.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin wurde auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung“ bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich für Brentuximab Vedotin und die Kontrolltherapie ein vergleichbares Risiko. Entsprechend der AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben) ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

In der Endpunkt-Kategorie Morbidität wurde mit Brentuximab Vedotin eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht. Die hoch signifikante Vervierfachung der objektiven Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4; RR: 4,5), der dramatische Effekt bei der vollständigen Remission (RR: 10) und der vollständigen Hautremission (RR: 17), die Rückbildung der Hautsymptome und die bedeutenden Verlängerungen (jeweils auf mehr als das Dreifache)

von progressionsfreiem Überleben, ereignisfreiem Überleben und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie bedeuten jeweils einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie Morbidität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von FACT-G-Gesamtscore und FACT-G-Subdomänen als nicht quantifizierbar bewertet. Für den Skindex-29 Gesamtscore und die Skindex-29-Subdomäne Emotionen wurde das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils als gering klassifiziert, für die Skindex-29-Subdomäne Funktionen ergab sich ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Die Anteile der Patienten mit UE, SUE und UE \geq Grad 3 waren mit Brentuximab Vedotin und Bexaroten oder Methotrexat vergleichbar, woraus sich in der Gesamtschau ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie ergibt. Lediglich Therapieabbrüche wegen UE trat unter BV häufiger auf (RR: 3,0). Das entspricht einem Schaden mit dem Ausmaß gering für die Endpunktkategorie Sicherheit.

Für die Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

Schlussfolgerungen

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung“ auf Basis der Kriterien von § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Brentuximab Vedotin im AWG D im Vergleich zur Kontrolltherapie (BEX oder MTX nach Maßgabe des Arztes) ein **erheblicher Zusatznutzen**. In der ALCANZA-Studie führte Brentuximab Vedotin gegenüber der Vergleichstherapie zu einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (AM-NutzenV) für die Endpunkte Ansprechrate (ORR4), ORR4-Haut, vollständige Remission, vollständige Hautremission, PFS, Haut-PFS, EFS und TTNT (**jeweils erheblicher Zusatznutzen**), deutlichen Reduktionen von Hautsymptomen/Hautveränderungen sowie der Zeit bis zum Ansprechen (**beträchtlicher Zusatznutzen**) und einer nicht nur geringfügigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (**geringer Zusatznutzen**). Dem erheblichen Morbiditäts- und dem geringen Lebensqualitäts-Zusatznutzen steht für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gegenüber. Nur bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ist ein Schaden mit dem Ausmaß gering wegen unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 0). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005^q, Molenberghs 2010^r). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006^s) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006^t) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik

^q Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

^r Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

^s Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

^t Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel (mit Registereinträgen)	Datenquellen
C25001 (ALCANZA)	<p>A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma</p> <p>ClinicalTrials.gov: NCT01578499, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01578499</p> <p>EU- CTR 2010-024215-14, verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024215-14</p> <p>PharmNet.Bund, verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p> <p>WHO ICTRP: NCT01578499, verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578499</p>	<p>Publikation: (1)</p> <p>Prüfplan: (22, 58)</p> <p>Studienberichte: (19, 22, 53)</p> <p>Registereinträge: (48-51)</p>
35-IST-001	<p>Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders (cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma [ALCL], Mycosis Fungoides [MF], and extensive Lymphomatoid Papulosis [LyP])</p> <p>ClinicalTrials.gov: NCT01352520, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01352520</p> <p>WHO ICTRP: NCT01352520, verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352520</p>	<p>Publikation: (73)</p> <p>Prüfplan: (66)</p> <p>Studienbericht: (70)</p> <p>Registereinträge: (71, 72)</p>
35-IST-002	<p>Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels</p> <p>ClinicalTrials.gov: NCT01396070, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396070</p> <p>WHO ICTRP: NCT01396070, verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070</p>	<p>Publikation: (77)</p> <p>Prüfplan: (67)</p> <p>Studienbericht: (74)</p> <p>Registereinträge: (75, 76)</p>

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555-66.

2. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2017. 2017.
3. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.
4. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation; Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the for the treatment of anaplastic large cell lymphoma (Committee for Orphan Medicinal Products; EMA/COMP/547302/2008 Rev.3; updated 24 April 2015). 2015.[1-5 pp.]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006354.pdf (Zugriff am 08.01.2018).
5. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. 2017.
6. juris GmbH, Bundesministeriums der Justiz und für V. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen 2016. 1-2]. 2016. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html (Zugriff am 14.11.2017).
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:c332.
8. juris GmbH, Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv) [online] 2010. 2324-8]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> (Zugriff am 12.07.2016).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0; Stand: 10.07.2017. 2017. Available from: www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf (Zugriff am 26.09.2017).
10. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial. 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 17. August 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2, in Kraft getreten am 28. November 2017. 2017. p. 1-218.
12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94:451-5.
13. Higgins JTP, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JTP, Deeks JJ, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 [update März 2011];2011.
14. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). C25001, Statistical Analysis Plan (SAP); A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of

Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2016.

15. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):857-66.
16. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(31):4730-9.
17. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):223 e1-17; quiz 40-2.
18. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(18):2598-607.
19. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Report C25001, Body; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2017.
20. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74.
21. European Medicines Agency. Scientific Advice Brentuximab Vedotin (SGN-35). EMA/CHMP/SAWP/339069/2011 CONFIDENTIAL; Procedure No.: EMEA/H/SA/1333/2/2011/II; Human Medicines and Development and Evaluation. 2011.
22. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Amendment 5. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2014.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib 2016 [cited 2017 2017-06-27]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf, letzter Zugriff am 27.06.2017.
24. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry; Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007. p. 1-19.
25. Wörmann B. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011 – 2014 - Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO (Band 6; Stand: April 2015). 2015. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO); [1-140].

26. Porcu P, Sahu J. A positive randomised trial in cutaneous T-cell lymphoma. *The Lancet*. 2017.
27. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4024-35.
28. Virmani P, Hwang SH, Hastings JG, Haverkos BM, Kohnken B, Gru AA, et al. Systemic therapy for cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what, and why? *Expert Rev Hematol*. 2017;10(2):111-21.
29. Augustin M. Skindex29, deutsche Übersetzung. 1998.
30. Takeda GmbH. Beratungsanforderung 2016-B-132; Brentuximab Vedotin zur Behandlung des CD30-exprimierenden kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL). 2016.
31. Demierre MF, Tien A, Miller D. Health-related quality-of-life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):325-30.
32. Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Kuster W, Chren M, et al. German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology*. 2004;209(1):14-20.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-132; Brentuximab Vedotin zur Behandlung des CD30-exprimierenden kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL). 2017.
34. European Medicines Agency. EMA/CHMP/SAWP/290134/2014 CONFIDENTIAL; Procedure No.: EMEA/H/SA/1333/2/2014/PA/II; Follow-up Prorocol Assistance; Brentuximab Vedotin (SGN-35, ADCETRIS). 2014.
35. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol*. 2002;138(1):42-8.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab 2015 [cited 2017 May, 30th]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf; letzter Zugriff: 30.5.2017.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab Bundesanzeiger AT 29.12.2015 B42015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf; letzter Zugriff: 30.05.2017.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ixekizumab am 11. Juli 2017. 2017.
39. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol*. 2009;145(6):667-74.
40. Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015;125(1):71-81.

41. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Update 2016 2017 [cited 2018 January 02]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-027.html> (letzter Zugriff: 2.01.2018).
42. Ruof J, Knoerzer D, Dunne AA, Dintsios CM, Staab T, Schwartz FW. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. *Health Policy*. 2014;118(2):242-54.
43. Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: an Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology*. 2002;204(1):43-9.
44. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol*. 1997;133(11):1433-40.
45. Nijsten TE, Sampogna F, Chren MM, Abeni DD. Testing and reducing skindex-29 using Rasch analysis: Skindex-17. *J Invest Dermatol*. 2006;126(6):1244-50.
46. Prinsen CA, Lindeboom R, Sprangers MA, Legierse CM, de Korte J. Health-related quality of life assessment in dermatology: interpretation of Skindex-29 scores using patient-based anchors. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1318-22.
47. National Institut of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010) 2010. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; letzter Zugriff: 30.05.2017.
48. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2012. 30.11.2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01578499>.
49. EU-CTR. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2012. 30.11.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024215-14/DE>.
50. PharmNet.Bund. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2012. 30.11.2017. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
51. WHO-ICTRP. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2012. 30.11.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578499>.
52. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen ALCANZA-Studie. 2017.
53. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). End of Text Tables and Figures; Clinical Study Report C25001; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2017.
54. European Medicines Agency. ICH Topic E 9, Statistical Principles for Clinical Trials; Note for guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96) 1998. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf (letzter Zugriff: 1.11.2017).

55. Stadler R AC, Klemke CD, Nashan D, Weichenthal M, Dummer R, Becker JC, Vordermaier D, Dreyling M, Dunst J, Kortmann RD, Wörmann B, Seitz O, Grabbe S, Sterra W., S2k - Kurzleitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C88) Update 2012: AWMF online; 2012. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_Kutane_Lymphome_2014-verlaengert.pdf; letzter Zugriff: 30.05.2017.
56. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:579-86.
57. Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol*. 2013;169(2):260-5.
58. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Amendment 2. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2012.
59. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Skindex-29 Symptom Domain Minimal Important Difference Analysis Plan. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. C25001. 2016.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf) 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf letzter Zugriff 30.12.2017.
61. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. April 2015 2015. Available from: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf (aufgerufen am 26.02.2016).
62. Duvic M, Geskin L, Prince HM. Duration of response in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox: results from 3 phase III studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(4):377-84.
63. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1:79.
64. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547-61.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung; Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; Stand 18.04.2013. 2013:1-22.
66. MD Anderson Cancer Center. Clinical Study Protocol, 35-IST-001; Version 10. Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders [cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP)]. 2016.

67. Stanford Cancer Center. Clinical Study Protocol (CSP), 35-IST-002, Version 5. Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN 35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels. 2014.
68. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-22.
69. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479-84.
70. MD Anderson Cancer Center. Clinical Study Report 35-IST-001; Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders (cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma [ALCL], Mycosis Fungoides [MF], and extensive Lymphomatoid Papulosis [LyP]). Study Report Date: 15-May-2017. 2017.
71. ClinicalTrials.gov. SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). 2011. 30.11.2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01352520>.
72. WHO-ICTRP. SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). 2011. 30.11.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352520>.
73. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3759-65.
74. Stanford Cancer Center. Clinical Study Report 35-IST-002; Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels; Study Report Date: 15-May-2017. 2017.
75. ClinicalTrials.gov. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides With Variable CD30 Expression Level. 2011. 30.11.2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396070>.
76. WHO-ICTRP. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides With Variable CD30 Expression Level. 2011. 30.11.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070>.
77. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3750-8.
78. Seattle Genetics Inc. Statistical Analysis Plan (SAP), Studie 25-IST-001, Version 10. 2013.
79. Seattle Genetics Inc. Statistical Analysis Plan (SAP), Studie 35-IST-002, Version 5. 2014.

80. Hodak E, Lessin S, Friedland R, Freud T, David M, Pavlovsky L, et al. New insights into associated co-morbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Acta Derm Venereol.* 2013;93(4):451-5.
81. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, Lombardo GA, Alvetreti G, Di Pietro C, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):815-22.
82. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Original. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2011.
83. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Amendment 3. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2013.
84. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(9):2456-71.
85. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Amendment 4. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2013.
86. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Amendment 1. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2011.
87. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(29):4485-91.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ^u] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

^u Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE 1946 to present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung (1946 bis Datum der Suche)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, T-Cell, Cutaneous/	9245
2	ctcl.af.	1788
3	(cutan* t?cell lymphom* or cutan* t cell lymphom*).af.	4510
4	(primary cutan* gamma delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma?delta t?cell lymphom* or primary cutan* gamma?delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma delta t?cell lymphom*).af.	51
5	exp Mycosis Fungoides/	5269
6	(mycosis fungoides or mycosis?fungoides).af.	6872
7	MF.af.	16593
8	exp Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell/	125
9	(cutaneous anaplastic large cell lymphoma or cutaneous anaplastic large?cell lymphoma).af.	266
10	pcALCL.af.	53
11	exp sezary syndrome/	1681
12	sezary syndrome.af.	2361
13	exp lymphomatoid papulosis/	409
14	lymphomatoid papulosis.af.	870
15	(CD?30* or CD 30*).af.	5600
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	31935
17	brentuximab*.af.	673
18	vedotin*.af.	674
19	adcetris*.af.	60
20	(sgn?35 or sgn 35).af.	44
21	cAC10-vcMMAE*.af.	5
22	914088-09-8*.af.	0
23	L01XC12*.af.	0
24	7XL5ISS668*.af.	377

25	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	729
26	16 and 25	317
27	(animals not (humans and animals)).sh.	4644660
28	26 not 27	316
29	randomi?ed.mp.	814805
30	randomi?ed controlled trial.pt.	497194
31	placebo.mp.	209322
32	29 or 30 or 31	872827
33	28 and 32	23

Datenbankname	Embase 1974 to 2017 October 17	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung (1974 bis 17.10.2017)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp cutaneous T cell lymphoma/	12853
2	ctcl.af.	2762
3	(cutan* t?cell lymphom* or cutan* t cell lymphom*).af.	8299
4	(primary cutan* gamma delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma?delta t?cell lymphom* or primary cutan* gamma?delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma delta t?cell lymphom*).af.	83
5	exp mycosis fungoides/	8086
6	(mycosis fungoides or mycosis?fungoides).af.	9102
7	MF.af.	41058
8	exp large cell lymphoma/	31750
9	(cutaneous anaplastic large cell lymphoma or cutaneous anaplastic large?cell lymphoma).af.	380
10	pcALCL.af.	80
11	exp Sezary syndrome/	2774
12	sezary syndrome.af.	3501
13	exp lymphomatoid papulosis/	1101
14	lymphomatoid papulosis.af.	1328
15	(CD?30* or CD 30*).af.	9853
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	91596
17	exp brentuximab vedotin/	2224
18	brentuximab*.af.	2404
19	vedotin*.af.	2678
20	adcetris*.af.	439
21	(sgn?35 or sgn 35).af.	330
22	cAC10-vcMMAE*.af.	40
23	914088-09-8*.af.	1763
24	L01XC12*.af.	0
25	7XL5ISS668*.af.	0

26	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	2868
27	16 and 26	1393
28	(animals not (humans and animals)).sh.	385
29	27 not 28	1393
30	random*.tw.	1251097
31	placebo*.mp.	407490
32	double-blind*.tw.	183823
33	30 or 31 or 32	1494138
34	29 and 33	138

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	18.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung Zeitsegmente der Datenbanken in denen Publikationen identifiziert wurden: Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 10 of 12, October 2017 Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 9 of 12, September 2017 Health Technology Assessment Database : Issue 4 of 4, October 2016	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ctcl or cutan* t-cell lymphom* or cutan* t cell lymphom or primary cutan* gamma delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma-delta t-cell lymphom* or primary cutan* gamma-delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma delta t-cell lymphom* or mycosis fungoides or mycosis-fungoides or MF or cutaneous anaplastic large cell lymphoma or cutaneous anaplastic large-cell lymphoma or pcALCL or sezary syndrome or lymphomatoid papulosis or CD30 or CD-30 or CD 30):ti,kw,ab	1891
2	ctcl or cutan* t-cell lymphom* or cutan* t cell lymphom or primary cutan* gamma delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma-delta t-cell lymphom* or primary cutan* gamma-delta t cell lymphom* or primary cutan* gamma delta t-cell lymphom* or mycosis fungoides or mycosis-fungoides or MF or cutaneous anaplastic large cell lymphoma or cutaneous anaplastic large-cell lymphoma or pcALCL or sezary syndrome or lymphomatoid papulosis or CD30 or CD-30 or CD 30	11820
3	#1 or #2	11820
4	(brentuximab* or vedotin* or brentuximab* vedotin* or adcetris* or sgn 35 or sgn-35 or sgn35 or CAS 914088-09-8 or CAS-914088-09-8 or CAS914088-09-8 or 914088-09-8 or cAC10-vcMMAE* or L01XC12* or 7XL5ISS668*):ti,kw,ab	218
5	brentuximab* or vedotin* or brentuximab* vedotin* or adcetris* or sgn 35 or sgn-35 or sgn35 or CAS 914088-09-8 or CAS-914088-09-8 or CAS914088-09-8 or 914088-09-8 or cAC10-vcMMAE* or L01XC12* or 7XL5ISS668*	223
6	#4 or #5	223
7	#3 and #6	78

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.10.2017
Suchstrategie	[Condition / Disease]: cutaneous t-cell lymphoma OR primary cutaneous gamma/delta t-cell lymphoma OR CTCL OR mycosis fungoides OR MF OR cutaneous anaplastic large cell lymphoma OR pcALCL OR sezary syndrome OR lymphomatoid papulosis OR CD30 OR CD 30 [Intervention / Treatment]: brentuximab OR vedotin OR adcetris OR sgn-35 OR sgn35 OR sgn 35 OR 914088-09-8 OR cAC10-vcMMAE OR L01XC12 OR 7XL5ISS668
Treffer	69

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.10.2017
Suchstrategie	[Condition]: ((cutaneous t-cell lymphoma) OR (primary cutaneous gamma/delta t-cell lymphoma) OR CTCL OR (mycosis fungoides) OR MF OR (cutaneous anaplastic large cell lymphoma) OR pcALCL OR (sezary syndrome) OR (lymphomatoid papulosis) OR CD30 OR (CD 30)) AND [Intervention]: (brentuximab OR vedotin OR adcetris OR sgn-35 OR sgn35 OR sgn 35 OR 914088-09-8 OR cAC10-vcMMAE OR L01XC12 OR 7XL5ISS668)
Treffer	34

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	19.10.2017
Suchstrategie	((cutaneous t-cell lymphoma) OR (primary cutaneous gamma/delta t-cell lymphoma) OR CTCL OR (mycosis fungoides) OR MF OR (cutaneous anaplastic large cell lymphoma) OR pcALCL OR (sezary syndrome) OR (lymphomatoid papulosis) OR CD30 OR (CD 30)) AND (brentuximab OR vedotin OR adcetris OR sgn-35 OR sgn35 OR sgn 35 OR 914088-09-8 OR cAC10-vcMMAE OR L01XC12 OR 7XL5ISS668)
Treffer	102

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	19.10.2017
Suchstrategie	?brentuximab? [Active substance] OR ?vedotin? [Active substance] OR ?adcetris? [Active substance] OR ?sgn-35? [Active substance] OR ?sgn 35? [Active substance] OR ?sgn35? [Active substance] OR 914088-09-8 [CAS-number] OR cAC10-vcMMAE [Active substance] OR L01XC12 [Active substance]
Treffer	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund*
clinicaltrials.gov			
1	NCT01352520	SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352520	A5 - falscher Studientyp
2	NCT02780011	Alsertib (MLN8237) and Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-Positive Lymphomas and Solid Malignancies. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780011	A5 - falscher Studientyp
3	NCT01396070	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides With Variable CD30 Expression Level. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396070	A5 - falscher Studientyp
4	NCT02388490	Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV-and CD30-positive Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388490	A5 - falscher Studientyp
5	NCT02139592	Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592	A5 - falscher Studientyp
6	NCT02822586	TSEB and Brentuximab for Treatment of Mycosis Fungoides & Sezary Syndrome. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822586	A5 - falsche Patientenpopulation
7	NCT01994850	A Phase I/II Study Of Brentuximab Vedotin In Combination With Multi-Agent Chemotherapy As Front-Line Treatment In Patients With CD30 Positive Primary Mediastinal Large B-Cell, Diffuse Large B-Cell, And Grey Zone Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994850	A1 - falsche Patientenpopulation
8	NCT02616965	A Study to Assess the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin in Cutaneous T-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616965	A5 - falscher Studientyp
9	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	A5 - falscher Studientyp

10	NCT03205891	Study of Brentuximab Vedotin Plus TAK228 for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma, Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30+Peripheral T-Cell Lymphomas. clinicaltrials.gov . 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205891	A5 - falscher Studientyp
11	NCT00099255	Study of SGN-30 (Anti-CD30 mAb) in Patients With Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2004. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099255	A5 - falscher Studientyp
12	NCT01703949	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949	A5 - falscher Studientyp
13	NCT02497131	Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30+ PTCL Patients. clinicaltrials.gov . 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497131	A5 - falscher Studientyp
14	NCT02499627	Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in HL and CD30+ PTCL in First Salvage Setting. clinicaltrials.gov . 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627	A5 - falscher Studientyp
15	NCT02588651	A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL). clinicaltrials.gov . 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588651	A5 - falscher Studientyp
16	NCT03302728	Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Patients With Relapsed/Refractory T-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302728	A5 - falscher Studientyp
17	NCT03113500	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113500	A5 - falscher Studientyp
18	NCT03007030	Trial of Adcetris in CD30+ Malignant Mesothelioma. clinicaltrials.gov . 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007030	A5 - falscher Studientyp
19	NCT01841021	Pilot Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Expressing CD30. clinicaltrials.gov . 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841021	A5 - falscher Studientyp
20	NCT01461538	Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies. clinicaltrials.gov . 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461538	A5 - falscher Studientyp

21	NCT00430846	Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846	A5 - falscher Studientyp
22	NCT02169505	Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505	A5 - falscher Studientyp
23	NCT00649584	A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. clinicaltrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584	A5 - falscher Studientyp
24	NCT01671813	Brentuximab Vedotin in CD30 Positive Epstein Barr Virus (EBV) Positive DLBCL of Elderly. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671813	A5 - falscher Studientyp
25	NCT01309789	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Given Sequentially and Combined With Multi-Agent Chemotherapy for CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309789	A5 - falscher Studientyp
26	NCT02280785	Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280785	A5 - falscher Studientyp
27	NCT01777152	ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777152	A1 - falsche Patientenpopulation
28	NCT02594163	Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163	A1 - falsche Patientenpopulation
29	NCT02939014	Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL). clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939014	A5 - falscher Studientyp
30	NCT02098512	Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512	A5 - falscher Studientyp
31	NCT01196208	A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005	A5 - falscher Studientyp

		or C25001. clinicaltrials.gov. null. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208	
32	NCT02988843	Study of Brentuximab Vedotin And Bevacizumab In Refractory CD-30 Positive Germ Cell Tumors. clinicaltrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988843	A5 - falscher Studientyp
33	NCT00051597	A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. null. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597	A5 - falscher Studientyp
34	NCT03187210	Brentuximab Vedotin and BeEAM High-dose Chemotherapy in Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187210	A2 - falsche Intervention
35	NCT03013933	Brentuximab Vedotin, Cyclosporine, and Verapamil in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013933	A5 - falscher Studientyp
36	NCT01851200	Brentuximab Vedotin (SGN-35) as Salvage Treatment for CD30-positive Germ Cell Tumors. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851200	A5 - falscher Studientyp
37	NCT00947856	A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856	A5 - falscher Studientyp
38	NCT01026233	Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233	A5 - falscher Studientyp
39	NCT02096042	Phase I/II - Brentuximab/5-Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096042	A5 - falscher Studientyp
40	NCT01026415	Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415	A5 - falscher Studientyp
41	NCT00079755	Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2004. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755	A5 - falscher Studientyp
42	NCT01620229	Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229	A5 - falscher Studientyp

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229	
43	NCT01807598	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807598	A5 - falscher Studientyp
44	NCT01830777	Brentuximab Vedotin + Re-induction Chemotherapy for AML. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830777	A5 - falscher Studientyp
45	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	A5 - falscher Studientyp
46	NCT02581631	An Investigational Immuno-therapy Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas. clinicaltrials.gov . 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581631	A5 - falscher Studientyp
47	NCT02927769	A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response. clinicaltrials.gov . 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769	A5 - falscher Studientyp
48	NCT00337194	SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2006. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194	A1 - falsche Patientenpopulation
49	NCT02227199	Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199	A5 - falscher Studientyp
50	NCT00354107	Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, and SGN-30 in Treating Young Patients With Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2007. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354107	A5 - falscher Studientyp
51	NCT01979536	Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979536	A5 - falscher Studientyp
52	NCT02689219	Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors. clinicaltrials.gov . 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689219	A1 - falsche Patientenpopulation

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689219	
53	NCT02423291	A Study of SGN-35 (Brentuximab Vedotin) of Patients With Relapsed or Refractory PMLBCL. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423291	A1 - falsche Patientenpopulation
54	NCT03264131	BV-CHEP Chemotherapy for Adult T-cell Leukemia or Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264131	A5 - falscher Studientyp
55	NCT02572167	A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167	A1 - falsche Patientenpopulation
56	NCT00866047	A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866047	A1 - falsche Patientenpopulation
57	NCT01100502	A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100502	A1 - falsche Patientenpopulation
58	NCT00848926	A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926	A1 - falsche Patientenpopulation
59	NCT01421667	A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421667	A5 - falscher Studientyp
60	NCT01925612	Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925612	A1 - falsche Patientenpopulation
61	NCT01060904	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904	A1 - falsche Patientenpopulation
62	NCT01990534	A Study of Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534	A1 - falsche Patientenpopulation
63	NCT01909934	Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909934	A1 - falsche Patientenpopulation

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909934	
64	NCT01716806	A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). clinicaltrials.gov . 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806	A1 - falsche Patientenpopulation
65	NCT01950364	A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364	A1 - falsche Patientenpopulation
66	NCT01874054	Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054	A1 - falsche Patientenpopulation
67	NCT03198689	Brentuximab Vedotin in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. clinicaltrials.gov . 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198689	A5 - falscher Studientyp
68	NCT01712490	Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712490	A1 - falsche Patientenpopulation
WHO ICTRP			
69	NCT03302728	A Phase 1b Study of Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Patients With Relapsed/ Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma, CD30-positive Peripheral T-cell Lymphoma, or CD30-positive Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302728	A5 - falscher Studientyp
70	NCT03205891	An Open Label Phase I Study of Brentuximab Vedotin Plus TAK228 for Patients With Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma, Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30+Peripheral T-Cell Lymphomas. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205891	A5 - falscher Studientyp
71	EUCTR2016-001211-21-NL	Phase I-II study combining Brentuximab Vedotin with second line salvage chemotherapy (R-DHAP) in CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous stem cell transplantation. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001211-21-NL	A1 - falsche Patientenpopulation
72	NCT03113500	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, and Prednisone (CHEP-BV) Followed by BV Consolidation in Patients With	A5 - falscher Studientyp

		CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphomas. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113500	
73	EUCTR2013-000734-35-BE	Brentuximab vedotin as consolidation treatment in patients with stage I/II Hodgkin's lymphoma and FDG-PET positivity after 2 cycles of ABVD - BRAPP2. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000734-35-BE	A1 - falsche Patientenpopulation
74	EUCTR2016-004743-37-BE	A multi-center, open-label trial investigating the efficacy and safety of continued treatment with tisotumab vedotin in patients with solid tumors known to express tissue factor. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004743-37-BE	A1 - falsche Patientenpopulation
75	NCT03013933	A Phase I Trial of Brentuximab Vedotin Plus MDR1 Inhibitors in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013933	A5 - falscher Studientyp
76	NCT02927769	Risk-based, Response-adapted, Phase II Open-label Trial of Nivolumab + Brentuximab Vedotin (N + Bv) for Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed/Refractory (R/R) CD30 + Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First-line Therapy, Followed by Brentuximab + Bendamustine (Bv + B) for Participants With a Suboptimal Response (CheckMate 744: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation). WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927769	A5 - falscher Studientyp
77	NCT02822586	Phase 1B Trial: Evaluation of the Safety of Adding Brentuximab Vedotin to Low-Dose Total Skin Electron Beam (TSEB) for Treatment of Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822586	A5 - falscher Studientyp
78	NCT02780011	A Phase I Study of the Combination of Alisertib (MLN8237) and Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30-Positive Lymphomas and Solid Malignancies. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780011	A5 - falscher Studientyp
79	NCT02616965	A Phase I Trial Assessing the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin for Patients With Requiring Systemic Therapy for Cutaneous T-cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter:	A5 - falscher Studientyp

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616965	
80	JPRN-JMA-IIA00229	Phase I clinical study of brentuximab vedotin(SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma (physician-led clinical study). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00229	A1 - falsche Patientenpopulation
81	EUCTR2015-003693-33-GB	A Randomized Multicenter Pivotal Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients with Metastatic, GPNMB Over-Expressing, Triple-Negative Breast Cancer - The "METRIC" Study. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003693-33-GB	A2 - falsche Intervention
82	NCT02588651	A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588651	A5 - falscher Studientyp
83	NCT02581631	A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin in Subjects With Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas With CD30 Expression (CheckMate 436: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 436). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631	A5 - falscher Studientyp
84	EUCTR2015-001671-51-CZ	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001671-51-CZ	A1 - falsche Patientenpopulation
85	EUCTR2015-001120-29-DK	Dose-escalating and cohort expansion safety trial of tissue factor specific antibody drug conjugate tisotumab vedotin (HuMax®-TF-ADC) in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors known to express tissue factor. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001120-29-DK	A1 - falsche Patientenpopulation
86	NCT02388490	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV-and CD30-positive Lymphomas. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388490	A5 - falscher Studientyp

87	EUCTR2013-000182-37-FR	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY - BREACH. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-FR	A1 - falsche Patientenpopulation
88	NCT02227199	A Phase I/II Trial of Brentuximab Vedotin (BV), Ifosfamide (I), Carboplatin (C), and Etoposide (E) for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (BV-ICE). WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227199	A5 - falscher Studientyp
89	NCT02139592	ADCETRIS IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139592	A5 - falscher Studientyp
90	NCT01994850	A Phase I/II Study Of Brentuximab Vedotin In Combination With Multi-Agent Chemotherapy As Front-Line Treatment In Patients With CD30 Positive Primary Mediastinal Large B-Cell, Diffuse Large B-Cell, And Grey Zone Lymphomas. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994850	A1 - falsche Patientenpopulation
91	NCT01979536	A Randomized Phase 2 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN35, NSC# 749710), or Crizotinib (NSC#749005, Commercially Labeled) in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients With Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979536	A5 - falscher Studientyp
92	EUCTR2012-000214-11-GB	BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or comorbidity - BREVITY: Brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000214-11-GB	A1 - falsche Patientenpopulation
93	NCT01805037	A Phase I-II Trial of Brentuximab Vedotin Plus Rituximab as Frontline Therapy for Patients With CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037	A5 - falscher Studientyp
94	EUCTR2012-	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus	A1 - falsche Patientenpopulation

	002751-42-GB	CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas - ECHELON-2. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002751-42-GB	ion
95	NCT01703949	A Pilot Study of Weekly Brentuximab Vedotin in Patients With CD30+ Malignancies Refractory to Every = 3 Week Brentuximab Vedotin. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703949	A5 - falscher Studientyp
96	EUCTR2012-002012-46-IT	A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentially with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002012-46-IT	A1 - falsche Patientenpopulation
97	EUCTR2011-001240-29-DE	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-DE	A1 - falsche Patientenpopulation
98	NCT01396070	Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070	A5 - falscher Studientyp
99	NCT01352520	Phase II Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) at Dose of 1.8 mg/kg IV Every 3 Weeks in Patients With CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (Cutaneous Anaplastic Large T-cell Lymphoma (ALCL), Mycosis Fungoides, and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352520	A5 - falscher Studientyp
100	EUCTR2010-020363-21-FR	An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-FR	A5 - falscher Studientyp
101	NCT00947856	Treatment With SGN-35 in Patients With CD30-positive Hematologic Malignancies Who Have Previously Participated in an SGN-35 Study. WHO-ICTRP. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947856	A5 - falscher Studientyp

EU clinical trials register			
102	2015-003286-28	A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28	A5 - falscher Studientyp
103	2010-020363-21	An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21	A5 - falscher Studientyp
104	2015-001671-51	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA . EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51	A1 - falsche Patientenpopulation
105	2014-002722-13	Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13	A1 - falsche Patientenpopulation
106	2006-006228-21	A PHASE II, MULTICENTER, OPEN-LABEL TRIAL EVALUATING THE ACTIVITY AND TOLERABILITY OF ROMIDEPSIN (DEPSIPEPTIDE, FK228) IN PROGRESSIVE OR RELAPSED PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA FOLLOWING PRIOR SYSTEM.... EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006228-21	A2 - falsche Intervention
107	2013-000734-35	Brentuximab vedotin as consolidation treatment in patients with stage I/II Hodgkin's lymphoma and FDG-PET positivity after 2 cycles of ABVD. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000734-35	A1 - falsche Patientenpopulation
108	2006-000880-27	A Phase II Study Of Oral LBH589 In Adult Patients With Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma . EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000880-27	A2 - falsche Intervention
109	2011-001240-29	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma . EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - falsche Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2011-001240-29	
110	2015-004112-38	An Open-Label Study of Brentuximab Vedotin+Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Patients With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004112-38	A1 - falsche Patientenpopulation
111	2013-000182-37	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37	A1 - falsche Patientenpopulation
112	2016-002347-41	Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin.... EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002347-41	A1 - falsche Patientenpopulation
113	2004-001012-32	A single agent Phase II study of depsipeptide (FK228) in the treatment of Cutaneous T-cell lymphoma . EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001012-32	A2 - falsche Intervention
114	2012-003097-45	Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45	A1 - falsche Patientenpopulation
115	2016-001211-21	Phase I-II study combining Brentuximab Vedotin with second line salvage chemotherapy (R-DHAP) in CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in fir.... EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001211-21	A1 - falsche Patientenpopulation
116	2012-000214-11	BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000214-11	A1 - falsche Patientenpopulation
117	2008-006035-12	A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - falsche Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2008-006035-12	
118	2010-021091-28	A multicenter, randomised, open-label, three-parallel groups, phase 2-3 study to evaluate the efficacy and safety of masitinib with dexamethasone, gemcitabine with dexamethasone and the combination.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021091-28	A2 - falsche Intervention
119	2014-000835-17	PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17	A1 - falsche Patientenpopulation
120	2010-019932-11	Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11	A1 - falsche Patientenpopulation
121	2008-006034-10	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10	A1 - falsche Patientenpopulation
122	2012-002012-46	A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentially with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002012-46	A1 - falsche Patientenpopulation
123	2013-003934-33	A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003934-33	A1 - falsche Patientenpopulation
124	2014-004036-19	GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19	A1 - falsche Patientenpopulation
125	2013-004380-31	A Phase 2 open label study to investigate the efficacy of autologous EBV-specific T-cells for the treatment of patients with aggressive extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTCL).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004380-31	A5 - falscher Studientyp

126	2011-004151-39	Open-Label, Multi-Center, Phase 2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) in Subjects with Previously Treated Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004151-39	A5 - falscher Studientyp
127	2011-005100-14	A randomized, double-blind, double-dummy, 4-week treatment, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in a.... EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005100-14	A1 - falsche Patientenpopulation
128	2014-001048-40	A phase 2, double-blind, randomized safety and efficacy study of Glasdegib (PF-04449913) versus placebo in patients with Myelofibrosis previously treated with ruxolitinib. . EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001048-40	A1 - falsche Patientenpopulation
129	2012-004239-21	A Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib versus Best Available Therapy in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemi.... EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004239-21	A1 - falsche Patientenpopulation
130	2010-024473-39	An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofib.... EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024473-39	A1 - falsche Patientenpopulation
131	2006-002308-32	A Randomized Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of 1-Year Duration with High and Medium Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Formoterol and Hig.... EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002308-32	A1 - falsche Patientenpopulation
132	2011-005226-21	A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, P.... EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005226-21	A1 - falsche Patientenpopulation
133	2009-009858-24	COntrolled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Treatment-II. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009858-24	A1 - falsche Patientenpopulation
134	2005-003670-26	A phase IA/II, two-arm, multi-center, open-label, dose-	A2 - falsche

		escalation study of LBH589 administered orally via different dosing schedules in adult patients with advanced hematological malignancies. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003670-26	Intervention
135	2015-000946-41	A Randomized, Single-Blind, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate the Activity of 2 Dose Levels of Imetelstat in Subjects with Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis (MF) Relapsed/Refractory to EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000946-41	A1 - falsche Patientenpopulation
136	2006-002811-29	A Multi-center Phase 2 Open-label Study of (RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (pralatrexate) with Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-.... EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002811-29	A2 - falsche Intervention
137	2006-004169-33	A 52-Week Efficacy and Safety Non-Inferiority Study of Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg BID Delivered by Dry Powder Inhaler (DISKUS®) Versus Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate 200/1.... EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004169-33	A1 - falsche Patientenpopulation
138	2012-004023-20	A Phase Ib/II, open-label, multi-center, dose-finding study to assess the safety and efficacy of the oral combination of LDE225 and INC424 (Ruxolitinib) in patients with myelofibrosis. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004023-20	A1 - falsche Patientenpopulation
139	2011-001897-25	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibros.... EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25	A1 - falsche Patientenpopulation
140	2013-004000-19	A Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib versus Best Available Therapy in Patients with Thrombocytopenia and Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Ess.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004000-19	A1 - falsche Patientenpopulation
141	2015-002529-21	A multicenter randomized 52 week treatment double-blind, triple dummy parallel group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared to mometasone furoate in patients with asthma . EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002529-21	A1 - falsche Patientenpopulation

142	2016-000472-22	A multi-center, randomized, 12-week treatment, double blind study to assess the efficacy and safety of QMF149 (150/80 microgram) compared with MF Twisthaler® (200 microgram) in adult and adolescent.... EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000472-22	A1 - falsche Patientenpopulation
143	2015-001925-18	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to investigate the efficacy and safety of mongersen (GED-0301) for the treatment of subjects with active Crohn's disease.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001925-18	A1 - falsche Patientenpopulation
144	2004-002930-21	Comparative Study of the Effect of Two Doses of Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler 200 mcg and 400 mcg QD PM, Fluticasone Propionate 250 mcg BID, and Montelukast 10 mg QD PM, on Bone Mineral Den.... EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002930-21	A1 - falsche Patientenpopulation
145	2009-011539-10	A randomized, multi-center, parallel group, double blind, study to assess the safety of QMF Twisthaler® (500/400?g) and mometasone furoate Twisthaler® (400?g) in adolescent and adult patients with EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011539-10	A1 - falsche Patientenpopulation
146	2010-018431-18	Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing REMICADE® (infliximab) and Placebo in the Prevention of Recurrence in Crohn's Disease Patients Undergoing Surg.... EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018431-18	A1 - falsche Patientenpopulation
147	2014-004928-21	A randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter, Phase III study investigating the efficacy and safety of ruxolitinib in Early Myelofibrosis patients with high molecular risk mutations. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004928-21	A1 - falsche Patientenpopulation
148	2013-004816-22	The ReTreatment Trial: A phase II, open-label, single-arm study of re-treating myelofibrosis patients with ruxolitinib/Jakavi after treatment interruption due to loss of response and/or adverse event. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004816-22	A1 - falsche Patientenpopulation
149	2016-003552-75	A multicenter phase II, open label, single arm study to evaluate the efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of anemic myelofibrosis patients. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr	A1 - falsche Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2016-003552-75	
150	2013-005007-13	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibr.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005007-13	A1 - falsche Patientenpopulation
151	2015-001924-40	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to investigate the efficacy and safety of mongersen (GED-0301) for the treatment of adult and adolescent subjects with act.... EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001924-40	A1 - falsche Patientenpopulation
152	2013-002707-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post- Essential Thromboc.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002707-33	A1 - falsche Patientenpopulation
153	2014-001892-30	Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GLPG1205 in Patients With Moderate Crohn's Dis.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001892-30	A1 - falsche Patientenpopulation
154	2013-002857-32	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi Centre Study to Investigate the Efficacy and Safety of GLPG0634 in Subjects With Active Crohn's Disease With Evidence of Mucosal Ulceration. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002857-32	A1 - falsche Patientenpopulation
155	2017-001772-28	An Open-Label, Randomized, Phase 2 Dose-Finding Study of Pacritinib in Patients with Thrombocytopenia and Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythe.... EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001772-28	A1 - falsche Patientenpopulation
156	2015-001179-36	A Phase III Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Fixed-dose Combination RHB-104 in Subjects with Moderately to Severe.... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001179-36	A1 - falsche Patientenpopulation
157	2012-002253-30	A phase 2 study of Ruxolitinib in patients with splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasm. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017].	A1 - falsche Patientenpopulation

		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002253-30	
158	2015-003512-20	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Gastric Retentive, Controlled Release Accordion Pill™ Carbidopa/Levodo.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003512-20	A1 - falsche Patientenpopulation
159	2006-001462-16	A phase II Study of Bortezomib (Velcade), a proteasome Inhibitor, in treating patients with idiopathic Myelofibrosis (IM) randomized to receive new investigational drugs.. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001462-16	A1 - falsche Patientenpopulation
160	2009-016488-12	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016488-12	A1 - falsche Patientenpopulation
161	2008-005843-40	A Multicenter, Open-Label Trial of Belinostat in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005843-40	A2 - falsche Intervention
162	2014-004092-23	A Phase III, multi-center, randomized, double-blind, 48 week study with an initial 12 week placebo-controlled period to evaluate the safety and efficacy of osilodrostat in patients with Cushing's d.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004092-23	A1 - falsche Patientenpopulation
163	2010-023034-23	A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04236921 IN SUBJECTS WITH CROHN'S DISEASE WHO ARE ANTI-TNF INADEQUATE RESPONDERS (ANDANTE). EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023034-23	A1 - falsche Patientenpopulation
164	2012-004222-25	A 12-week with possible extension, prospective, multicenter, randomised, double-blind, controlled, 4-parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib to placebo, in the.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004222-25	A1 - falsche Patientenpopulation
165	2010-022211-19	PILOT STUDY TO EXPLORE EFFICACY AND SAFETY OF DIFFERENT DOSE REGIMENS OF CD5789 IN SUBJECTS WITH ACNE VULGARIS. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter:	A1 - falsche Patientenpopulation

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022211-19	
166	2008-002783-33	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002783-33	A1 - falsche Patientenpopulation
167	2015-003513-24	An Open-Label, Multi-Center, Follow-Up Study Designed to Evaluate the Long-Term Effects of AP-CD/LD in Fluctuating Parkinson's Disease Subjects who Completed Study IN 11 004. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003513-24	A1 - falsche Patientenpopulation
168	2006-004278-28	Efficacy and Safety of a Fixed Combination Adapalene 0.1% / Benzoyl Peroxide 2.5% Gel Compared to Clindamycin 1% / Benzoyl Peroxide 5% Gel in the Treatment of Acne Vulgaris. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004278-28	A1 - falsche Patientenpopulation
169	2010-024214-54	Exploratory study to assess facial tolerability after daily application of several concentrations and formulations containing CD5789 in acne subjects. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024214-54	A1 - falsche Patientenpopulation
170	2010-023589-39	A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study with oral ST10-021 for the treatment of iron deficiency anaemia in subjects with quiescent Crohn's Disease where oral EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023589-39	A1 - falsche Patientenpopulation
171	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1 - falsche Patientenpopulation
172	2013-003113-17	An Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of MLN9708 With Cyclophosphamide and Dexamethasone In Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Requ.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003113-17	A1 - falsche Patientenpopulation
173	2014-004354-34	A 26-week, multi-center, open-label study to investigate the efficacy and safety of CDP870 in active Crohn's disease patients, who showed clinical efficacy in a remission induction study (Study C87.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - falsche Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2014-004354-34	
174	2016-000209-35	Adjuvant rituximab – a potential treatment for the young patient with Graves' hyperthyroidism . EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000209-35	A1 - falsche Patientenpopulation
175	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 ?g/160 ?g o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 ?.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12	A1 - falsche Patientenpopulation
176	2007-004530-16	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Treatment Cycle, Parallel Evaluation of the Safety, Efficacy and Immunogenicity of Two Formulations of BOTOX® (Botulinum Toxin Ty.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004530-16	A1 - falsche Patientenpopulation
177	2014-001295-65	A phase IIb, multicentre, randomised, double-blinded (DB), placebo-controlled, single-dose and parallel-group study to evaluate the efficacy and the safety of Ovasave (ovalbumin-specific autologous.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001295-65	A1 - falsche Patientenpopulation
178	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A1 - falsche Patientenpopulation
179	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A1 - falsche Patientenpopulation
180	2008-002784-14	A Phase 3, Open-label Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002784-14	A1 - falsche Patientenpopulation
181	2013-000860-27	A two-part study to assess the safety and preliminary efficacy of Givinostat in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000860-27	A1 - falsche Patientenpopulation
182	2010-020807-57	Randomized, open label, multicenter phase III study of Efficacy and Safety in Polycythemia vera subjects who are	A1 - falsche Patientenpopulation

		resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK iNhibitor INC424 tablets verSus bEst EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020807-57	ion
183	2015-002548-15	A Phase 2b/3 Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial of VTS-270 (2-hydroxypropyl-?-cyclodextrin) in Subjects with Neurologic Manifestations of Niemann-Pick Type C1 (NPC1) Disease. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002548-15	A1 - falsche Patientenpopulat ion
184	2014-001949-25	A Phase I/II study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Rituximab in relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001949-25	A1 - falsche Patientenpopulat ion
185	2010-022384-35	An Open-Label Extension Study to Assess the Safety of GSK1605786A in Subjects with Crohn's Disease. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022384-35	A1 - falsche Patientenpopulat ion
186	2005-003827-38	A Multinational Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CCX282-B in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003827-38	A1 - falsche Patientenpopulat ion
187	2010-022382-10	A Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GSK1605786A in the Treatment of Subjects with Moderately-to Severely Active Crohn's Disease. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022382-10	A1 - falsche Patientenpopulat ion
188	2010-022383-12	A 52 week Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GSK1605786A in the Maintenance of Remission in Subjects with Crohn's Disease. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022383-12	A1 - falsche Patientenpopulat ion
189	2012-002206-52	A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors . EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52	A2 - falsche Intervention
190	2006-002078-23	A Multi-Center, Open-Label Study of the Fully Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease.. EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter:	A1 - falsche Patientenpopulat ion

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002078-23	
191	2010-024165-44	An open-label, multi-center, expanded access study of pasireotide s.c. in patients with Cushing's disease (Seascape). EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024165-44	A1 - falsche Patientenpopulation
192	2014-002123-10	Phase I open label, dose escalation trial to determine the MTD, safety, PK and efficacy of afatinib monotherapy in children aged 2 years to <18 years with recurrent/refractory neuroectodermal tumou.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002123-10	A1 - falsche Patientenpopulation
193	2011-000722-30	A MULTICENTER OPEN-LABEL EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WHO PARTICIPATED IN STUDY B0151003 (ANDANTE II). EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000722-30	A1 - falsche Patientenpopulation
194	2010-022759-42	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severe.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022759-42	A2 - falsche Intervention
195	2010-024638-48	A MULTICENTER OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO ASSESS LONG-TERM SAFETY OF PF-00547659 IN SUBJECTS WITH CROHN'S DISEASE (OPERA II). EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024638-48	A1 - falsche Patientenpopulation
196	2004-000046-21	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-ranging Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 148 Administered Subcutaneously in Symptomatic Su.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000046-21	A1 - falsche Patientenpopulation
197	2012-001790-86	A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed after Therapy with CHOP-R or a.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86	A1 - falsche Patientenpopulation
198	2012-002030-37	A DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-00547659 IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS EU-CTR. . [Zugriffsdatum:	A1 - falsche Patientenpopulation

		19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002030-37	
199	2009-016366-88	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88	A1 - falsche Patientenpopulation
200	2009-017358-10	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IV Trial to Evaluate the Effect of Saxagl.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017358-10	A1 - falsche Patientenpopulation
201	2009-010582-23	A Golimumab Phase 3b, Multicenter, Switch Assessment of Subcutaneous and Intravenous Efficacy in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Inadequate Disease Control Despite Treatment with Etanercept EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010582-23	A1 - falsche Patientenpopulation
202	2013-000277-72	The MILO Study (MEK Inhibitor in Low-grade Serous Ovarian Cancer): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients with Recurrent or.... EU-CTR. . [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000277-72	A1 - falsche Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
203	2016-002347-41 - 301201	Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin lymphoma (cHL) after failure of first-line therapy, followed by brentuximab + bendamustine (Bv + B) for participants with a suboptimal response. CheckMate 744: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation. PharmNet.Bund. 2016. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
204	2015-005053-12 - 276801	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
205	2015-004845-25 - 273801	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with	A2 - falsche Intervention

		atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. PharmNet.Bund. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
206	2015-003693-33 - 260601	A Randomized Multicenter Pivotal Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients with Metastatic, GPNMB Over-Expressing, Triple-Negative Breast Cancer. PharmNet.Bund. 2015. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
207	2014-001361-28 - 254001	A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
208	2013-000232-10 - 198201	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy - Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind. PharmNet.Bund. 2013. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
209	2010-020363-21 - 193601	An open-label, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma, or CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. PharmNet.Bund. 2010. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - falscher Studientyp
210	2012-002751-42 - 178101	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. PharmNet.Bund. 2012. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
211	2011-004377-84 - 173601	A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab and a non-randomized phase Ib/II evaluation of polatuzumab vedotin in combination with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory B-cell Non Hodgkin's Lymphoma.. PharmNet.Bund. 2011. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
212	2009-016947-20	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3	A1 - falsche

	- 152601	study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). PharmNet.Bund. 2009. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Patientenpopulation
213	2011-001240-29 - 146101	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 201. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientengruppe
214	2008-006035-12 - 77601	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). PharmNet.Bund. 2008. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientengruppe
215	2008-006034-10 - 77701	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). PharmNet.Bund. 2008. [Zugriffsdatum: 19.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientengruppe

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120: Studiendesign und -methodik für Studie ALCANZA (C25001)^v

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel: Bestimmung der Rate des mindestens vier Monate anhaltenden objektiven Ansprechens (ORR4) mit Brentuximab Vedotin bei Patienten mit CD30-positiver Mycosis fungoides (MF) oder primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) im Vergleich zu der ORR4, die mit der Behandlung im Kontrollarm (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Prüfarztes) erreicht wurde.</p> <p><u>Nullhypothese</u> Der Anteil der Patienten, die eine ORR4 gemäß IRF erreichen, unterscheidet sich zwischen Brentuximab Vedotin (BV)- und Kontrollgruppe (MTX oder Bexaroten nach Maßgabe des Prüfarztes) nicht:</p> $H_0 : ORR4_{BV} = ORR4_{Kontrolle}$ <p>Die alternative Hypothese lautet, dass die ORR4 gemäß IRF in der Brentuximab Vedotin-Gruppe höher ist als in der Kontrollgruppe:</p> $H_A : ORR4_{BV} > ORR4_{Kontrolle}$ <p><u>Wichtigste getestete sekundäre Hypothesen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vollständige Remissionsrate (CR) gemäß IRF unterscheidet sich zwischen Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe (Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes) nicht. • Das progressionsfreie Überleben (PFS) unterscheidet sich zwischen Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe (Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes) nicht. • Die Veränderungen der Symptom-Domäne des Skindex-29-Fragebogens unterscheiden sich zwischen Brentuximab Vedotin- und Kontrollgruppe (Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes) nicht. <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Remissionsrate (CR) mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Rate, die mit der Therapie in der Kontrollgruppe erreicht wurde

^v Die Darstellung des Studiendesigns erfolgt primär auf der Basis des Prüfplans nach Amendment 2, da die Studie gemäß Prüfplan nach Amendment 2 begonnen wurde, d.h. erst nach Amendment 2 wurden Patienten eingeschlossen. Das Amendment 2 erfolgte am 24. Februar 2012. Der erste Patient unterzeichnete am 11. Juni 2012 die Einverständniserklärung. Am 13. August 2012 wurde der erste Patient in die Studie eingeschlossen. Auf der Basis von Amendment 2 wurden 46 Patienten eingeschlossen, auf Basis des 4. Amendments 79 Patienten und auf Basis des finalen Prüfplans (nach Amendment 5) 6 Patienten. Auf der Basis von Amendment 3 wurden keine Patienten eingeschlossen.

Die Amendments 1 und 2, die vor Einschluss des ersten Patienten erfolgten, werden am Ende des Abschnitts 3b ergänzend dargestellt. Eine Änderung der Methodik nach Studienbeginn (d.h. nach Einschluss des ersten Patienten) war mit den Amendments 1 und 2 nicht verbunden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe • Symptombelastung während der Behandlung mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe • Dauer des Ansprechens mit Brentuximab Vedotin • Dauer des Hautansprechens mit Brentuximab Vedotin (ergänzt durch Amendment 3) • Ereignisfreies Überleben mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe • Beschreibung der Pharmakokinetik von Brentuximab Vedotin und Monomethylauristatin E (MMAE) im Blut • Bestimmung der Immunogenität von Brentuximab Vedotin • Beurteilung der patientenberichteten Lebensqualität • Beurteilung der Sicherheit von Brentuximab Vedotin <p>Exploratorische Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Ausgangswerten der CD30-Expression und dem klinischen Ansprechen • Beurteilung von Veränderungen der CD30-Expression vor und nach Behandlung • Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen der Expression von Serum-Protein-Markern und Ansprechen • Untersuchung der Korrelation zwischen Biomarkern, die mit dem Krankheitsgeschehen, Arzneimittelmechanismen und Proteinen der Arzneimittel-Clearance wie CD30, Tubulin, Fcneo-, und Fcγ-Rezeptoren zusammenhängen, und klinischem Ansprechen • Inanspruchnahme medizinischer Leistungen • Sammlung von patientenberichteten Outcome-Daten für utility-basierte ökonomische Evaluationen (ergänzt durch Amendment 3)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie Stratifizierung nach Diagnose (MF oder pcALCL) Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Brentuximab Vedotin oder einer Kontrolltherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Original-Prüfplan vom 11. Juli 2011 wurde durch 5 Amendments geändert (82). Der erste Patient wurde nach Amendment 2 eingeschlossen (19). Im Folgenden werden die relevanten Änderungen durch die Amendments 3, 4 und 5, die nach Studienbeginn erfolgten, dargestellt. Amendment 3 vom 4. März 2013 (83) <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die am Ende von Zyklus 6 und bei jeder weiteren Untersuchung eine stabile Erkrankung (SD) hatten, durften jetzt, die Studien-Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes fortsetzen (bis zu 16 Zyklen mit Brentuximab Vedotin oder bis zu 48 Wochen mit der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Kontrolltherapie [Methotrexat oder Bexaroten]).</p> <p><i>Begründung:</i> Bisher mussten Patienten mit stabiler Erkrankung (SD) die Studienbehandlung nach Zyklus 6 (nach 18 Wochen) abbrechen. Amendment 3 erlaubte diesen Patienten die Behandlung fortzusetzen. Die Änderung erfolgte, weil in einer Phase-2-Studie die mediane Zeit bis zum Ansprechen von Mycosis fungoides-Patienten auf Brentuximab Vedotin 12 Wochen betrug (Bereich: 3-39 Wochen) (73). In einer weiteren Phase-2-Studie betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen auf orales Bexaroten von Patienten mit fortgeschrittenen kutanen T-Zell-Lymphomen 180 Tage (Bereich: 14-197 Tage) (84). Diese Daten sprachen dafür, dass eine substantielle Zahl von Patienten eine längere Behandlungsexposition benötigt, um ein klinisches Ansprechen zu erzielen. Die Forderung, die Therapie nach nur 6 Zyklen (18 Wochen) abzubrechen, wurde deshalb für einige Patienten mit sonst stabiler Erkrankung als suboptimale Behandlungsdauer angesehen. Die Fortsetzung der Behandlung ermöglichte eine bessere Beurteilung des vollen Behandlungseffektes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit pcALCL können eingeschlossen werden, wenn sie eine Strahlentherapie oder wenigstens eine systemische Therapie als Vortherapie erhalten haben (bisher war wenigstens eine systemische Vortherapie gefordert) <p><i>Begründung:</i> Die systemische Therapie von Patienten mit pcALCL erfolgt meist mit Methotrexat, das jedoch gleichzeitig Vergleichssubstanz in der Studie war. Eine Strahlentherapie ist zusammen mit der chirurgischen Exzision die häufigste und am besten dokumentierte Behandlung des solitären oder lokalisierten pcALCL. Entwickelt sich die Erkrankung jedoch multifokal oder sind Chirurgie und Bestrahlung keine geeigneten Optionen mehr, ist eine systemische Therapie indiziert, für die Methotrexat durch internationalen Konsensus als Erstlinientherapie empfohlen wird (27). Die Revision dieses Einschlusskriteriums erlaubte die Aufnahme einer repräsentativeren pcALCL-Population, die potentiell von einer verbesserten systemischen Therapie profitieren kann, sowie den Vergleich bisheriger systemischer Therapien (Bexaroten oder Methotrexat) mit einer neuen Substanz (Brentuximab Vedotin).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dauer des Hautansprechens wurde als sekundäres Studienziel und sekundärer Endpunkt ergänzt (Zeit vom ersten Hautansprechen bis zum Progress der Hautveränderungen gemäß mSWAT). <p><i>Begründung:</i> Die Hautveränderungen beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen in der Regel am stärksten. Das gilt auch für Patienten mit viszeraler oder Lymphknoten-Beteiligung. Ein Hautansprechen wurde deshalb unabhängig vom Ansprechen von Lymphknoten und inneren Organen als wertvoller Endpunkt zur Evaluierung des klinischen Benefits angesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung des Einschlusskriteriums Nüchtern-Serum-Triglyzeride <150 mg/dl <p><i>Begründung:</i> Triglyzerid-Spiegel <150 mg/dl werden in den Zulassungen von Brentuximab Vedotin und Methotrexat nicht gefordert. Außerdem ist die Anforderung <150 mg/dl konservativer als der Triglyzerid-Normalbereich (<200 mg/dl). Patienten, die zu Bexaroten randomisiert worden waren, erhielten eine siebentägige Vortherapie mit Fenofibrat vor Beginn der Bexaroten-Behandlung, um die in der Bexaroten-Zulassung geforderten normalen Triglyzeridwerte zu erreichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Zeitpunkte der CT-Untersuchungen, Anpassung an die aktuelle klinische Standardpraxis <p><i>Begründung:</i> Die Häufigkeit der CT-Untersuchungen von Patienten ohne</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Lymphknoten-/viszerale Beteiligung sollte reduziert werden, um überflüssige Strahlenbelastungen und die Gabe potentiell nephrotoxischer Kontrastmittel zu vermeiden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Intention-to-treat-Population wurde auf CD30-positive Patienten gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test eingegrenzt. Eine All-Enrolled Population (alle randomisierten Patienten) wurde ergänzt. <p><i>Begründung:</i> Die Bestimmung des CD30-Status wurde vom Quest CTA-Test auf den Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test umgestellt. Alle Tumorproben von Patienten, die auf der Basis von Quest CTA-Befunden eingeschlossen worden waren, wurden mit dem Ventana anti CD30 (Ber-H2)-Test erneut untersucht. Wurde der positive CD30-Status mit dem neuen Test nicht bestätigt, blieben die Patienten zwar in der Studie, wurden aber aus der ITT-Population ausgeschlossen. Es wurde eine neue Population definiert (All-Enrolled-Population), die alle randomisierten Patienten umfasste (einschließlich der Patienten, deren positiver CD30-Status mit dem Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test nicht bestätigt worden war). Um die Ziel-Fallzahl der ITT-Population von 124 Patienten zu erreichen, konnten zusätzliche Patienten aufgenommen werden.</p> <p>Der Ventana anti-CD30 (Ber-H2) -Test sollte die künftige klinische Praxis spezifischer widerspiegeln, da beabsichtigt war, diesen Test für die Identifikation von Patienten, die für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin infrage kommen, zu verwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bei einem Patienten erfolgt ein unabhängiger Review (IRF) des Krankheitsstatus unabhängig von den Gründen für den Abbruch. <p><i>Begründung:</i> Patienten mit Progression sollten gemäß Prüfplan die Studienbehandlung beenden. Die klinische Komplexität von kutanen Lymphomen und die weitgehend subjektiven Wirksamkeitsbeurteilungen führen jedoch sogar bei demselben Patienten zu erheblicher Variabilität von Ansprech- und Krankheitsbeurteilungen. Der unabhängige Review sollte Studien- und Datenintegrität verbessern, die Vollständigkeit der Datenerhebung sicherstellen und die Zahl der Studienabbrecher wegen vermuteter Progression minimieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das EKG wurde aus den Sicherheitsuntersuchungen gestrichen. <p><i>Begründung:</i> Der Effekte von Brentuximab Vedotin auf das EKG wurden bereits in einer anderen klinischen Studie untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sammlung patientenberichteter Outcome-Daten für utility-basierte ökonomische Evaluationen wurde als exploratorisches Studienziel hinzugefügt. Ein korrespondierender Endpunkt “patientenberichtete Lebensqualitätsbeurteilungen durch EQ-5D für ökonomische Evaluationen“ wurde ebenfalls ergänzt. <p>Amendment 4 vom 3. Juli 2013 (85)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revision der Formulierung der Benachrichtigung des Sponsors, wenn bei einem Patienten die Studienbehandlung abgesetzt wird oder ein Patient aus der Studie ausscheidet. • Änderung der Instruktionen zur Berechnung der Körperoberfläche, um die Dosis von Bexaroten festzulegen. • Der Schweregrad aller unerwünschten periphere Neuropathie-Ereignisse soll bis zur Rückbildung zum Ausgangswert oder bis zum Studienende (was immer zuerst kommt) nachbeobachtet werden. • Die Forderung, das Sicherheits-Monitoring zu beenden, wenn ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Patient eine antineoplastische Folgetherapie erhält, wurde gestrichen.</p> <p>Amendment 5 vom 2. Dezember 2014 (22)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Sicherheitsinformation und Revision der Einschlusskriterien von Patienten mit einem Risiko für akute Pankreatitis • Ausschluss von Patienten mit Lipase-Werte ab dem dreifachen oberen Normwert plus Amylase-Werte oberhalb der Norm beim Screening <p><i>Begründung:</i> Über akute Pankreatitis im Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin wurde in klinischen Studien und im Rahmen der Marktbeobachtung nach der Zulassung berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde erlaubt, FDG-PET-Scans, die innerhalb von 8 Wochen vor Abgabe der Einverständniserklärung durchgeführt worden, waren als Screening-FDG-PET-Scans zu verwenden. • CT-Untersuchungen, die innerhalb von 4 Wochen vor Abgabe der Einverständniserklärung durchgeführt wurden, konnten jetzt ebenfalls als Screening-CT verwendet werden. <p><i>Begründung:</i> Die Änderung erfolgte aus Gründen der Patientensicherheit sowie zur Vermeidung von Doppeluntersuchungen und unnötiger Strahlenbelastung.</p> <p>Ergänzende Darstellung:</p> <p>Amendments vor Studienbeginn (vor Einschluss des ersten Patienten):</p> <p>Amendment 1 vom 21.12.2011 (86)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revision des primären Studienziels (objektive Ansprechrage, ORR), die erforderliche ORR-Mindestdauer wurde auf 4 Monate festgelegt (ORR4). <p><i>Begründung:</i> Ein objektives Ansprechen bedeutet für die Patienten nur dann einen klinischen Benefit, wenn es nicht von vorübergehender Natur ist. Deswegen wurde für das objektive Ansprechen eine Mindestdauer von 4 Monaten festgelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Diagnosen für den Einschluss in die Studie werden auf MF oder pcALCL eingegrenzt, wobei mindestens 30 Patienten mit pcALCL (15 Patienten pro Behandlungsarm) aufgenommen werden sollten. <p><i>Begründung:</i> Die Eingrenzung der Einschlussdiagnosen erfolgte, um eine homogenere Studienpopulation zu erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten müssen mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben. <p><i>Begründung:</i> Diese Spezifizierung erfolgte, um eine homogenere Studienpopulation zu erhalten. Das Originalprotokoll erlaubte den Einschluss von Patienten mit systemischer oder lokaler Vortherapie sowie ohne Vortherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für MF-Patienten wurde die geforderte Mindest-CD30-Expression von 75 % auf 10 % herabgesetzt. <p><i>Begründung:</i> Laufende Studien zeigten, dass Brentuximab Vedotin auch bei Patienten mit niedrigerer CD30-Expression wirksam ist. Außerdem ist eine CD30-Expression von 75 % oder mehr bei MF-Patienten selten. Die ursprüngliche Anforderung schränkte die Zahl der einschließbaren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Patienten in medizinisch nicht zu rechtfertigender Weise ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zum Verdacht auf progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) und Anweisungen zur Behandlung der PML wurden in den Prüfplan aufgenommen. Das Ausschlusskriterium Anzeichen und Symptome der PML wurde ergänzt <p><i>Begründung:</i> Bei einem Patienten mit Hodgkin-Lymphom und einem Patienten mit kutanem ALCL wurden progressive multifokale Leukoenzephalopathien (PML) beobachtet. Patienten mit Verdacht auf PML wurden deshalb ausgeschlossen und Informationen zum Vorgehen bei PML einschließlich des Abbruchs der Brentuximab Vedotin-Behandlung wurden ergänzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitplan der mSWAT-Untersuchungen wurde geändert und die folgenden Zeitpunkte eingeschlossen: vor Arzneimittelgabe in Zyklus 1 an Tag 1, am Ende eines jeden Behandlungszyklus, innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Prüfpräparates sowie bei den Nachbeobachtungsuntersuchungen nach Beendigung der Studienbehandlung <p><i>Begründung:</i> Diese Spezifizierung sollte sicherstellen, dass am Ende eines jeden dreiwöchigen Zyklus der Hautzustand mit dem mSWAT beurteilt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien bekanntes positives HBsAg oder bekannte oder vermutete aktive Hepatitis C-Infektion wurden ergänzt. <p><i>Begründung:</i> Diese Patienten werden von Studien mit Brentuximab Vedotin routinemäßig ausgeschlossen.</p> <p>Amendment 2 vom 24.02.2012 (58)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur pulmonalen Toxizität von Brentuximab Vedotin bei Gabe in Kombination mit Bleomycin wurden ergänzt. Es wurde spezifiziert, dass die gleichzeitige Anwendung von Brentuximab Vedotin und Bleomycin kontraindiziert ist. <p><i>Begründung:</i> In einer Studie wurden bei Gabe von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Bleomycin über Lungentoxizitäts-Ereignisse berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlungen für die Folgebehandlung wurden überarbeitet. Patienten, die die 48-wöchige Behandlung mit der Referenztherapie abgeschlossen oder 16 Zyklen Brentuximab Vedotin erhalten hatten, sollten einen Therapie-Beendigungs-Versuch durchführen. Bei Kontroll-Patienten, die die 48-wöchige Referenztherapie abgeschlossen hatten, sollte die folgende Standard-of-Care-Therapie mit dem Studiensponsor diskutiert werden. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Brentuximab Vedotin kann bei BV-Patienten nach gemeinsamem Ermessen von Sponsor und Prüfarzt erfolgen. <p><i>Begründung:</i> Die Änderungen erfolgten, um die Analysen des sekundären Endpunkts progressionsfreies Überleben zu unterstützen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Plan, Patienten aus Behandlungsarmen mit langsamem Studieneinschluss für Strata-Analysen zu reallokieren, wurde gestrichen. <p><i>Begründung:</i> Da nur noch 2 Strata (MF, pcALCL) in die Studie eingeschlossen waren, war dieser Punkt nicht weiter relevant.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten 18 Jahre oder älter mit den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
	der Probanden / Patienten	<p>Diagnosen MF oder pcALCL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigte CD30-positive Erkrankung gemäß Zentrallabor-Befund und pathologischem Review. Für die Bestätigung der CD30-Positivität musste das Gewebe von mindestens 2 beim Screening durchgeführten Biopsien zur Verfügung stehen. Die CD30-Positivität war als membranöse, zytoplasmatische oder Golgi-Expression des CD30-Antigen durch 10 % oder mehr entweder der Gesamtzahl der Lymphozyten oder der neoplastischen Zellen mit jeder Intensität größer als Null auf einer Skala von 0 bis 3+ definiert. Ein Minimum von 10 % angefärbten Zellen in wenigstens einer Probe war erforderlich. • Die Patienten mussten wenigstens eine systemische Vortherapie für ihre Erkrankung erhalten haben. (Ab Amendment 3 durften pcALCL-Patienten auch eingeschlossen werden, die nur mit Radiotherapie vorbehandelt worden waren.) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status ≤ 2 • Weibliche Patienten, die entweder <ul style="list-style-type: none"> ○ vor der Screening-Visite wenigstens seit einem Jahr postmenopausal sind, oder ○ chirurgisch steril sind, oder ○ wenn sie Kinder bekommen können, vom Tag der Einverständniserklärung bis zum 30. Tag nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gleichzeitig zwei effektive kontrazeptive Methoden anwenden oder damit einverstanden sind, komplett auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten • Männliche Patienten - auch nach chirurgischer Sterilisierung (z. B. Status post Vasektomie), die entweder <ul style="list-style-type: none"> ○ während der gesamten Studienbehandlung und der 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis effektive kontrazeptive Barrieremethoden anwenden oder ○ damit einverstanden sind, komplett auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten • Eine freiwillige, schriftliche Einverständniserklärung musste vor der Durchführung einer studienbezogenen Prozedur, die nicht zur medizinischen Standardversorgung gehört, vorliegen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass er dieses Einverständnis ohne Beeinträchtigung der künftigen medizinischen Betreuung jederzeit widerrufen kann. • Geeigneter venöser Zugang für die Blutentnahme während der Studie (einschließlich für PK-Untersuchungen) • Die nachstehend spezifizierten Laborwerte innerhalb von vier Tagen vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin <1,5-facher oberer Normwert ○ ALT oder AST <3-facher oberer Normwert. AST und ALT können bis auf den fünffachen Normwert erhöht sein, wenn die Erhöhung auf Metastasen in der Leber zurückgeführt werden kann. ○ Kreatinin-Clearance oder berechnete Kreatinin-Clearance >40 ml/Minute ○ Nüchtern-Serum-Triglyzeride <150 mg/dl vor Studieneintritt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>(wurde mit Amendment 3 gestrichen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Röntgenologisch oder klinisch messbare oder evaluierbare Erkrankung • Für Vortherapien ist eine 3-wöchige Wash out-Periode erforderlich (Ausnahmen: Kortikosteroide: 4 Wochen; Immuntherapien: 12 Wochen). Davon kann abgewichen werden, wenn das Wash out nach Meinung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten ist. Die einzelnen Fälle sollten mit dem medizinischen Monitor vor dem Einschluss diskutiert werden • Erholung (z.B. ≤ Grad 1 Toxizität) von reversiblen Effekten einer vorausgegangenen antineoplastischen Therapie <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Diagnose eines systemischen ALCL oder anderer Non-Hodgkin-Lymphome (außer LyP) • Gleichzeitige Diagnose eines Sézary Syndroms • Eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen oder Befunde innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss ○ Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV ○ Vorliegen einer aktuellen unkontrollierten kardiovaskulären Anomalie wie kardiale Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder EKG-Anzeichen für akute Ischämie oder aktive Überleitungsstörungen • Anamnese eines anderen primären Malignoms, das während der vergangenen 3 Jahre nicht in Remission war. Ausgenommen von der 3-Jahresgrenze sind komplett resezierte Carcinoma in situ wie nicht-melanöse Hautkarzinome, Zervixkarzinome in situ bei der Biopsie oder eine schuppenartige intraepitheliale Läsion beim Pap-Abstrich. • Bekannte aktive zerebrale/meningeale Erkrankung einschließlich Anzeichen oder Symptome einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) • Bekannte HIV-Infektion • Bekanntes positives HBsAg oder bekannte oder vermutete Hepatitis C-Infektion • Jede aktive systemische virale, bakterielle oder Pilz-Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erfordert innerhalb von 2 Wochen vor der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments (orale Antibiotika zur Prophylaxe sind erlaubt) • Immunsuppressive Chemotherapie oder Immuntherapie (z.B. Immunglobulin-Substitution, monoklonale Antikörper) innerhalb von 12 Wochen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation • Kortikosteroide innerhalb von 4 Wochen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation • Bekannte Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Proteinen, murinen Proteinen oder einem sonstigen Bestandteil der Arzneimittelformulierung • Frauen, die während der Screening-Periode stillen oder einen positiven Serum-Schwangerschaftstest haben, oder mit positivem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Urin-Schwangerschaftstest an Tag 1 irgendeines Zyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie oder Behandlung mit einem anderen Prüfprodukt innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Progress bei früherer Therapie mit beiden Vergleichstherapien, d.h. sowohl mit Bexaroten als auch mit Methotrexat • Orale Retinoid-Therapie unabhängig von der Indikation innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss • Systemische Therapie mit Vitamin A in Dosen oberhalb von 15.000 IE (5.000 µg) pro Tag innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Anamnese einer Pankreatitis oder signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pankreatitis (z.B. frühere Pankreatitis, unkontrollierte Hyperlipidämie, exzessiver Alkoholkonsum, unkontrollierter Diabetes mellitus, Gallengangerkrankung sowie Gebrauch von Arzneimitteln, die bekannterweise die Triglyzerid-Spiegel erhöhen oder mit Pankreas-Toxizität assoziiert sind). Ab Amendment 5 wurden Patienten, die beim Screening Lipase-Werte ab dem dreifachen oberen Normwert plus Amylase-Werte oberhalb der Norm hatten, ausgeschlossen. • Jeder andere Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes oder des Monitors mit der Fähigkeit des Patienten an der Studie teilzunehmen oder sie abzuschließen interferieren könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc (seit 2012 Takeda Oncology), 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA USA 02139; Takeda Global Research and Development Centre Europe Ltd – EU 61 Aldwych, London, WC2B4AE, United Kingdom</p> <p>Colloborator: Seattle Genetics Inc, 21823 30th Drive SE, Bothell, WA 98021, USA</p> <p>Multinationale Studie mit 52 Zentren in 13 Ländern. 34 Zentren schlossen Patienten ein. 10 Zentren lagen in den USA, 5 in Australien, je 4 in Frankreich und im Vereinigten Königreich, 3 in Italien, je 2 in Deutschland und Spanien und je 1 in Belgien, Brasilien, Polen und der Schweiz.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden randomisiert und stratifiziert nach Diagnose (MF oder pcALCL) im Verhältnis 1:1 einem der folgenden beiden Therapiearme zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab Vedotin Monotherapie: Brentuximab Vedotin wurde in einer Dosis von 1,8 mg/kg Körpergewicht alle 21 Tage (Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus) intravenös über etwa 30 Minuten appliziert. Die Behandlung wurde bis zu 16 Zyklen lang fortgesetzt. Bei Patienten mit einem Gewicht von mehr als 100 kg wurde die Dosis auf der Basis von 100 kg berechnet. <p>Bei Toxizität war eine Reduktion der Brentuximab Vedotin-Dosis auf 1,2 mg/kg Körpergewicht erlaubt. Eine spätere Re-Eskalation der Dosis war nicht erlaubt (detaillierte Angaben insbesondere bei peripherer Neuropathie siehe Prüfplan)</p> • Kontrollarm: Die Patienten erhielten nach Ermessen des Prüfarztes Methotrexat oder Bexaroten. <p>Methotrexat wurde einmal wöchentlich als Einzeldosis von 5-50 mg oral gegeben. Die Dosis wurde nach Ansprechen des Patienten und Toxizität adjustiert, durfte aber 50 mg/Woche nicht überschreiten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Nach Erreichen eines optimalen Ansprechens sollte die Dosis schrittweise auf die niedrigste effektive Dosis gesenkt werden. Bei Methotrexat-Toxizität wurde die Dosis reduziert (50 %-Reduktion bei schweren Mundulzera), Reduktion oder Absetzen bei Hyperbilirubinämie.</p> <p>Bexaroten wurde in einer täglichen Dosis von 300 mg/m² Körperoberfläche als Einzeldosis oral zusammen mit einer Mahlzeit für bis zu 48 Behandlungswochen gegeben. Die Körperoberfläche wurde mit der Mosteller-Formel berechnet. Die Dosis wurde auf die nächsten 75 mg gerundet. Bei klinischen Toxizitäts-Anzeichen wurde die tägliche Dosis auf 200 mg/m², danach auf 100 mg/m² reduziert oder die Einnahme zeitweise unterbrochen. Nach Kontrolle der Toxizität konnte die Behandlung wieder aufgenommen und die Dosis vorsichtig gesteigert werden (weitere Details siehe Prüfplan).</p> <p>Bexaroten-Patienten sollten Triglyzerid-Spiegel ≤200 mg/dl, normale T4-Werte, ein LDL-Cholesterin <160 mg/dl und ein HDL-Cholesterin ≥50 mg/dl haben. Um diese Zielwerte zu erreichen, sollten Bexaroten-Patienten Begleittherapien mit Fibraten, niedrig dosiertem Thyroxin, Statinen und/oder Nikotinsäure erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie erfolgte in Zyklen von 21 Tagen. Vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus musste der Patient die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl ≥1000/mm³ ○ Rückbildung aller anderen mit der Studienmedikation assoziierten Toxizitäten gemäß detaillierter Anweisungen im Prüfplan <p>Erfüllte der Patient diese Kriterien nicht, wurde der Behandlungsbeginn um eine Woche (ggf. auch für bis zu 3 Wochen) verschoben.</p> <p>Bei peripherer Neuropathie Grad 4 war die Behandlung mit Brentuximab Vedotin abbrechen. Die Abbruchkriterien für Methotrexat bzw. Bexaroten entsprachen den Standards des Prüfzentrums sowie der Fachinformation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung erfolgte über bis zu 16 Zyklen (Brentuximab Vedotin) oder bis zu 48 Wochen lang (Kontrollgruppe). Bei Patienten mit Progression wurde die Studienbehandlung abgebrochen (bis Amendment 3 auch bei Patienten mit SD nach Zyklus 6). Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, verblieben für Nachbeobachtungsuntersuchungen in der Studie, es sei denn sie zogen ihr Einverständnis zurück. Es war geplant, alle randomisierten Patienten bis zum definitiven Ende der Studie nachzubeobachten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>Primärer Wirksamkeitsempfindpunkt der Studie war der Anteil der Patienten der ITT-Population mit mindestens vier Monate anhaltendem objektivem Ansprechen (ORR4) gemäß IRF-Beurteilung (objektive Ansprechrate ≥4 Monate [ORR4]). Das Ansprechen wurde mit einem globalen Ansprech-Score (GRS) bestimmt, der sich an der allgemein akzeptierten TNMB-Stadieneinteilung orientierte. Haut (modifizierter, Schweregradsgewichteter Untersuchungs-Tool (mSWAT), Lymphknoten (CT-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Aufnahmen), innere Organe (CT-Aufnahmen) und Blut (zirkulierende Sézary-Zellen) wurden kombiniert beurteilt (Tabelle 4-21). Dieses Vorgehen entspricht den Konsensus-Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome und für maligne Lymphome (18, 27, 56).</p> <p>Wegen des Primats der Haut bei CTLC musste jeder Patient mit objektivem Ansprechen mindestens ein Teilansprechen der Haut aufweisen. Das Ansprechen auf die Therapie (CR, PR, SD, PD, Rezidiv) wurde kontinuierlich erfasst.</p> <p>Die Beurteilung der Haut erfolgte dezentral durch die Prüferärzte. Die Ergebnisse bildgebender Verfahren und die Laboruntersuchungen beurteilte die IRF zentral.</p> <p><u>Globaler Response-Score</u></p> <p>Die IRF bestimmte den GRS für alle Patienten am Ende eines jeden Zyklus (Zyklustage 16-21 oder vor Applikation der Dosis am Tag 1 des folgenden Zyklus), bei EoT und dann für minimal 24 Monate alle 12 Wochen und danach alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression oder Studienende. Die GRS-Erhebung basierte auf dem Hautansprechen im jeweiligen Zyklus (mSWAT) sowie den aktuellsten Befunden von Lymphknoten, inneren Organen und Blut (CT, Sézary-Zellen) vor oder zum Zeitpunkt der GRS-Erhebung (Tabelle 4-21). Weitere, nicht geplante GRS-Bestimmungen erfolgten nach Veränderungen des Hautansprechens oder zum Zeitpunkt einer CT-Untersuchung.</p> <p>GRS-Bestimmungen durch die Prüferärzte erfolgten am Ende der Zyklen 3, 6, 9, 12 und 15, zu EoT, und dann für minimal 24 Monate alle 12 Wochen und danach alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression oder Studienende. Weitere, nicht geplante GRS-Bestimmungen durch die Prüferärzte erfolgten nach Veränderungen des Hautansprechens oder zum Zeitpunkt einer CT-Untersuchung.</p> <p><u>Hautuntersuchung</u></p> <p>Der mSWAT wurde dezentral in den Prüfzentren nach Möglichkeit bei jedem einzelnen Patienten immer durch denselben Arzt entsprechend der Leitlinien von Olsen et al. 2011 erhoben (18). Bioptisch untersuchte Hautläsionen (maximal 5) wurden zum Screening, nach jedem Zyklus, bei EoT und bei den Nachbeobachtungsuntersuchungen seriell fotografiert. Zu denselben Zeitpunkten wurden auch Ganzkörper-Fotografien einschließlich Fotos von Kopf, Rumpf, Beinen, Vorderseite, Rücken und Seiten angefertigt. Zusätzlich zur klinischen mSWAT-Evaluation durch den Prüferarzt wurden die Fotos für einen zentralen Review durch einen unabhängigen Dermatologen im IRF hochgeladen. Die Ergebnisse bildgebender Verfahren und der Laboruntersuchungen wurden zentral von der IRF beurteilt.</p> <p>Das Hautansprechen wurde mit dem mSWAT zu folgenden Zeitpunkten beurteilt: Screening, 1. Tag von Zyklus 1 vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation, am Ende eines jeden Zyklus, 30 Tage nach der letzten Dosis der Prüfmedikation und bei jeder Nachbeobachtungsuntersuchung nach Beendigung der Studienbehandlung.</p> <p>Um den mSWAT zu berechnen, wurde der Anteil der erkrankten Hautareale (in % der Gesamtkörperoberfläche) mit dem Faktor 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert (Abbildung 6, Abbildung 7). Der mSWAT-Maximalwert beträgt 400.</p> <p><u>Definitionen (18)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<ul style="list-style-type: none"> • Makula/Patch: Läsion jeder Größe ohne Verhärtung oder signifikante Erhöhung gegenüber der umgebenden nicht involvierten Haut mit oder ohne Poikilodermie • Plaque: erhöhte oder verhärtete Läsion jeder Größe, Verkrustung, Ulzeration oder Poikilodermie können vorliegen • Tumor: solide oder nodulare Läsion mit Durchmesser ≥ 1 cm plus Nachweis tiefer Infiltration in die Haut und/oder vertikales Wachstum <p><u>Ansprechkriterien für Haut (18, 27)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Remission (CR): 100 %ige Rückbildung aller Hautläsionen • Teilremission (PR): Rückbildung der Hautläsionen um 50-99 %, keine neuen Tumore bei Patienten ohne Tumor zu Baseline (MF), keine neuen Tumore (pcALCL). • Stabile Erkrankung (SD): Rückbildung der Hautläsionen < 50 % bis Zunahme < 25 %, keine neuen Tumore bei Patienten ohne Tumor zu Baseline (MF) • Progression (PD): Zunahme des mSWAT-Scores um mindestens 25 % gegenüber dem Ausgangsscore; oder Ansprechverlust bei Patienten mit PR oder CR: Zunahme des Haut-Scores auf mehr als die Summe von Nadir plus 50 % des Ausgangs-Scores oder neue Tumore bei Patienten ohne Tumore zu Baseline [MF]) • Rezidiv: Jedes Wiederauftreten der Krankheit bei Patienten mit CR <p><u>Ansprechkriterien für Lymphknoten (18, 27, 56)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Größter Längsdurchmesser aller Lymphknoten $\leq 1,5$ cm^w erhoben mittels der Methode, die für die Erhebung zu Baseline verwendet wurde, oder biopsienegativ für Lymphom; zusätzlich für Lymphknoten mit bioptisch nachgewiesenem Lymphom-Befall (N3 bei MF) und $\leq 1,5$ cm^w Längsdurchmesser plus Durchmesser der kurzen Achse > 1 cm zu Baseline: Durchmesser der kurzen Achse ≤ 1 cm oder negativer Biopsiebefund • PR: Kumulative Reduktion ≥ 50 % der SPD jedes zu Baseline anormalen Lymphknotens und kein neuer Lymphknoten mit einem Längsdurchmesser $> 1,5$ cm^x oder einem Durchmesser der kurzen Achse $> 1,0$ cm, wenn die Längsachse 1-1,5 cm lang ist • SD: Nichterfüllen der Kriterien für CR, PR und PD • PD: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50 % Zunahme der SPD gegenüber dem Ausgangswert der Lymphknoten oder <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeder neue Lymphknoten mit einem Längsdurchmesser $> 1,5$ cm^x oder einem Durchmesser der kurzen Achse > 1 cm bei einer Längsachse von 1-1,5 cm bestätigt durch histologischen Lymphom-Nachweis (N3 bei MF) oder ○ Ansprechverlust: > 50 % Zunahme vom SPD-Nadir der Lymphknoten bei Patienten mit PR (oder CR bei pcALCL)

^w $< 1,5$ cm bei pcALCL^x $\geq 1,5$ cm bei pcALCL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv: Jeder neue >1,5 cm^x große Lymphknoten in der Längsachse bei Patienten mit CR (pcALCL) bzw. CR und bestätigtem Lymphom (MF, entspricht N3) <p>Diese Kriterien gelten für periphere und zentrale Lymphknoten. Die Ansprechkriterien für MF und pcALCL sind ähnlich. Der Konsensus-Empfehlungen von EORTC, ISCL und USCLC für die Behandlung von non-MF primär kutanen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen stufen einen Lymphknoten $\geq 1,5$ cm als anormal ein (27). Das sollte bei der Beurteilung des Lymphknoten-Ansprechens von Patienten mit pcALCL berücksichtigt werden. Bei MF-Patienten ist die Lymphom-Beteiligung als N3 definiert.</p> <p><u>Ansprechkriterien für innere Organe (18, 27)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Jedes ursprünglich beteiligte Organ (Leber, Milz etc.) bei körperlicher Untersuchung nicht vergrößert und in bildgebenden Verfahren normal (keine Knoten in Leber oder Milz), jede verdächtige Masse nach Therapie bioptisch lymphomnegativ • PR: ≥ 50 %ige Rückbildung aller Milz- oder Leberknoten oder anderer bei Studienbeginn anormaler Organe (SPD). Keine Vergrößerung von Leber oder Milz und keine neuen Tumorlokalisationen • SD: Nichterfüllen der Kriterien für CR, PR oder PD • PD: <ul style="list-style-type: none"> ○ >50 % Zunahme der Größe (SPD) von bei Studienbeginn involvierten Organen oder ○ Neue Organbeteiligung oder ○ Ansprechverlust: >50 % Zunahme im Vergleich zum SPD-Nadir eines früher beteiligten Organs bei Patienten mit PR (CR bei pcALCL) • Rezidiv: Jede neue Organbeteiligung bei Patienten mit CR <p>Kontrast-Computertomographien (falls erforderlich auch MRT) von Hals, Brust, Abdomen und Becken erfolgten beim Screening. Weitere CTs erfolgten bei fraglicher neuer oder progressiver Beteiligung von Lymphknoten und/oder innerer Organe, zur Bestätigung des objektiven Ansprechens nach Hautansprechen oder bei EoT (nicht bei SD oder PD). Bei früher MF erfolgte nur zum Screening ein CT.</p> <p>Im Amendment 3 wurde die Häufigkeit der zusätzlich zum Screening-CT geforderten CT-Untersuchungen reduziert und an die übliche klinische Praxis angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Baseline-Beteiligung innerer Organen und/oder Lymphknoten: CT nur noch im Zyklus nach erstem Hautansprechen, 6 Zyklen (nach minimal 4 Monaten) nach bestätigtem Hautansprechen oder bei fraglicher neuer oder progressiver Erkrankung in Lymphknoten/inneren Organen • Patienten mit Baseline-Beteiligung innerer Organe und/oder Lymphknoten: CT am Ende der Zyklen 3, 6, 9, 12 und 15, bei den Nachuntersuchungen bis zur Progression, bei fraglicher neuer oder progressiver Erkrankung und bei EoT (falls das vorherige CT länger als 8 Wochen zurücklag) <p>Nach Möglichkeit erfolgte die CT-Beurteilung durch denselben qualifizierten Arzt, um die Variabilität zu reduzieren. Zusätzlich erfolgte ein Review der Befunde durch die IRF.</p> <p><u>Ansprechkriterien für Blut (18)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: keine Blutbeteiligung (B₀) • PR: >50 % Abnahme der Tumorbelastung im Vergleich zum Ausgangswert bei Patienten mit hoher Tumorbelastung (B₂) bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • SD: Nichterfüllen der Kriterien für CR, PR oder PD • PD: Veränderung von B₀ zu B₂ (starke Blutbeteiligung) oder >50 % Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert und wenigstens 5000 neoplastische Zellen/μl oder Ansprechverlust bei Patienten mit PR und B₂ zu Studienbeginn: >50 % Zunahme im Vergleich zum Nadir und wenigstens 5000 neoplastische Zellen/μl. • Rezidiv: Zunahme der neoplastischen Blut-Lymphozyten auf \geqB₁ bei Patienten mit CR <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Remission (CR) mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe <p>Der Anteil der Patienten, die vollständig ansprechen, war ein sekundärer Endpunkt der Studie (vollständige Remission von Haut, Lymphknoten, inneren Organen und Blut).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war ein sekundärer Endpunkt. Das PFS war als Zeit ab Randomisierung bis Progression (PD) oder Tod definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptombelastung während der Behandlung mit Brentuximab Vedotin <p>Die Veränderungen in der Symptom-Domäne des Skindex-29-Fragebogens waren ein sekundärer Endpunkt. Die Symptom-Domäne des Skindex-29-Fragebogens setzt sich aus 7 Einzelpunkten zusammen: meine Haut schmerzt, meine Haut brennt oder sticht, meine Haut juckt, Wasser verschlechtert meinen Hautzustand, meine Haut ist gereizt, meine Haut ist empfindlich, meine Haut blutet. Für jeden Punkt wird ein Scoring-System verwendet: nie (0); selten (1); manchmal (2); oft (3); immer (4). Der Gesamt-Score wird in eine Skala von 0 (kein Einfluss auf die Lebensqualität) bis 100 (maximale Auswirkungen auf die Lebensqualität) konvertiert. Der Fragebogen wurde an den Tagen 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 und 16 erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (DOR) mit Brentuximab Vedotin <p>Die Dauer des Ansprechens war ein sekundärer Endpunkt. Die DOR war bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen als die Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens bis zur Progression (PD) definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Hautansprechens (DOSR) mit Brentuximab Vedotin <p>Die Dauer des Hautansprechens wurde mit dem Amendment 3 als sekundärer Endpunkt ergänzt. Die DOSR war bei Patienten mit bestätigtem Hautansprechen (mSWAT) als die Zeit von der ersten Dokumentation des Hautansprechens bis zur Progression der Hautsymptomatik definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (EFS) mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe <p>Das ereignisfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt. Das EFS war als Zeit ab Randomisierung bis Therapieversagen jeder Ursache (Krankheitsprogression [PD], Behandlungsabbruch unabhängig vom Grund oder Tod jeder Ursache) definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Pharmakokinetik von Brentuximab Vedotin und Monomethylauristatin E (MMAE) im Blut

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Die pharmakokinetischen Untersuchungen erfolgten bei allen Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, an den Tagen 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 und 15 innerhalb von 4 Stunden vor und 30 Minute (\pm 25 Minuten) nach Applikation des Studienmedikaments. Bei jeweils der Hälfte der Patienten wurden während der Zyklen 1 und 3 nach 24 und 72 Stunden (bzw. 48 und 96 Stunden) weitere Proben abgenommen. Zusätzlich erfolgten Analysen bei EoT. Die untersuchten Parameter umfassten u.a. die maximale Konzentration von MMAE (C_{max}) und die Konzentration bei Ende der Brentuximab Vedotin-Infusion (C_{eoi}). Die Wirksamkeitsparameter wurden in Relation zur Brentuximab Vedotin-Exposition des Patienten gesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Immunogenität von Brentuximab Vedotin <p>Bei allen Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, wurden Blutproben an den Tagen der Verabreichung der Prüfmedikation für die Bestimmung antitherapeutischer Antikörper (ATA) und neutralisierender ATA abgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der patientenberichteten Lebensqualität <p>Die Beurteilung der patientenberichteten Lebensqualität mit dem Skindex-29- (hautspezifisch) und dem FACT-G- (tumorspezifisch) Fragebogen war ein sekundärer Endpunkt. Zusätzlich wurde auch die allgemeine Lebensqualität mit dem EQ-5D erfasst. Die Lebensqualität wurde an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 sowie zu EoT und während der Nachbeobachtungsbesuche erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit von Brentuximab Vedotin <p>Die Untersuchung der Sicherheit von Brentuximab Vedotin war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Schwere und nicht schwere unerwünschte Ereignisse wurden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tag 30 nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Die Evaluierungen umfassten Inzidenz, den Schweregrad und den Typ der UE, klinisch signifikante Veränderungen oder Anomalien bei der körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, ECOG-Performancestatus und Laborbefunde. Alle Ereignisse im Zusammenhang mit peripherer Neuropathie wurden unabhängig von der Schwere für Schweregrads-Veränderungen bis zur vollständigen Rückbildung oder bis zum Studienende nachverfolgt. Die Analysen erfolgten in der Sicherheitspopulation.</p> <p>Exploratorische Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Ausgangswerten der CD30-Expression und dem klinischen Ansprechen • Beurteilung von Veränderungen der CD30-Expression vor und nach Behandlung • Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen der Expression von Serum-Protein-Markern und Ansprechen • Untersuchung der Korrelation zwischen Biomarkern, die mit dem Krankheitsgeschehen, Arzneimittelmechanismen und Proteinen der Arzneimittel-Clearance wie CD30, Tubulin, FCneo, und Fcγ zusammenhängen, und dem klinischen Ansprechen • Inanspruchnahme medizinischer Leistungen <p>Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen war ein exploratorischer Endpunkt. Der Endpunkt wurde während der Studienbehandlung und während der Nachbeobachtung nach Behandlungsende bei jedem Studienbesuch erfasst. Beispiele für dokumentierte Daten sind die Anzahl</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>der Kontakte mit medizinischen Einrichtungen wie z.B. Krankenhauseinweisungen und größere diagnostische Prozeduren.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sammlung Patienten-berichteter Outcome-Daten für utility-basierte ökonomische Evaluationen (ergänzt durch Amendment 3) <p>Diese Evaluationen erfolgten mit Hilfe der Ergebnisse des EQ-5D-Fragebogens.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 3 vom 4. März 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Dauer des Hautansprechens wurde als weiteres sekundäres Studienziel und sekundärer Endpunkt ergänzt (Zeit ab erstem Hautansprechen bis Progress der Hautsymptomatik gemäß mSWAT). <p><i>Begründung:</i> Die Hautsymptome beeinträchtigen die Lebensqualität von CTCL-Patienten in der Regel am stärksten. Das gilt auch bei viszeraler oder Lymphknoten-Beteiligung. Ein Ansprechen der Hautsymptome ist deshalb unabhängig vom Ansprechen von Lymphknoten und inneren Organen ein wertvoller Endpunkt zur Evaluierung des klinischen Benefits.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Sammlung patientenberichteter Outcome-Daten für utility-basierte ökonomische Evaluationen wurde als exploratorisches Studienziel hinzugefügt. Ein korrespondierender Endpunkt "patientenberichtete Lebensqualitätsbeurteilungen durch EQ-5D für ökonomische Evaluationen" wurde ebenfalls ergänzt. <p>Weitere Änderungen siehe Item 3b.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde so berechnet, dass mit einer 90 %igen Power eine 30 %ige Verbesserung der objektiven Ansprechrate von ≥ 4 Monate (ORR4) mit Brentuximab Vedotin detektiert wird. Dabei wurde eine ORR4 von 70 % in der Brentuximab Vedotin- und von 40 % in der Methotrexat/Bexaroten-Gruppe angenommen. Diese Berechnung basierte auf einem zweiseitigem χ^2-Test mit einer Signifikanzschwelle von $\alpha = 0,05$ und einer Abbruchrate von 10 % bei Verwendung des nQuery Advisor 7.0. Es wurde festgelegt, dass mindestens 30 pcALCL-Patienten (15 pro Behandlungsarm) in die Studie aufgenommen werden. Diese Festlegung basierte nicht auf statistischen Überlegungen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Kriterien für einen Abbruch der kompletten Studie waren nicht definiert worden. Ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee beurteilte jedoch regelmäßig die Sicherheitsergebnisse der Studie.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Das Randomisierungsschema wurde vom Sponsor (Millennium) generiert. Die Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Voice Response System/interaktiven Web Response System (IVRS/IWRS). Vor Gabe der Prüfmedikation wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeteilt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	<p>Die Randomisierung wurde nach Diagnose zu Studienbeginn (MF oder pcALCL) stratifiziert.</p>

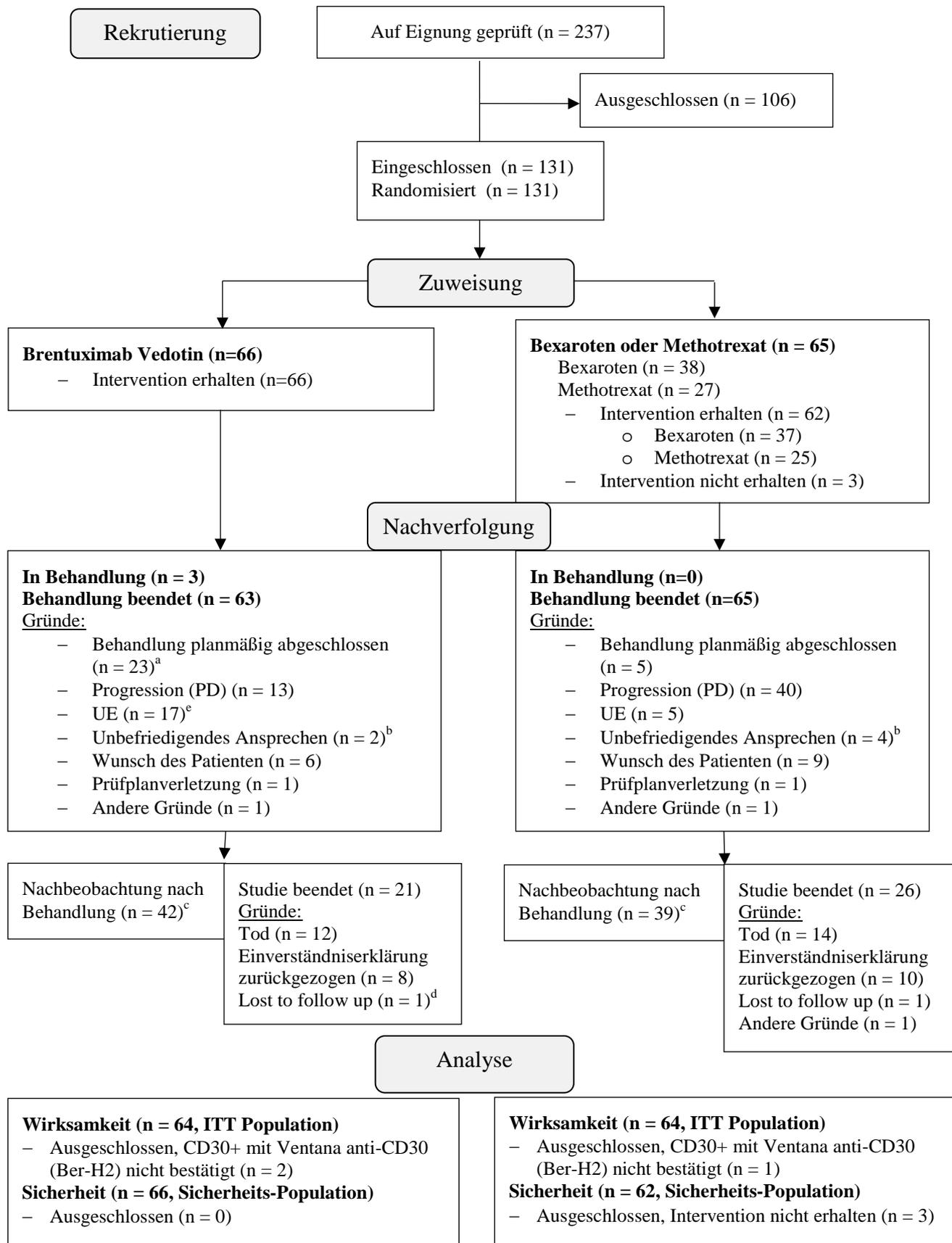
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
	Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte per IVRS/IWRS. Die Studienmedikation wurde offen verabreicht. Bei den Patienten, die zur Kontrolltherapie randomisiert worden waren, wurde die Behandlung (Methotrexat oder Bexaroten) durch den Prüfarzt festgelegt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsliste wurde vom Sponsor (Millennium) generiert. Die Prüfarzte stellten die Eignung der Patienten für die Studie fest (Screening). Geeignete Patienten wurden nach dem Screening innerhalb von maximal 28 Tagen randomisiert und in die Studie aufgenommen. Die Gruppenzuteilung (Randomisierung) erfolgte mit einem interaktiven Voice Response System/interaktiven Web Response System (IVRS/IWRS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	ALCANZA war eine offene Studie. Es erfolgte keine Verblindung. Studienteam, Prüfarzte, Patienten und unabhängige Review Facility (IRF) waren jedoch während der Studiendurchführung in Bezug auf die aggregierten Studienergebnisse pro Behandlungsgruppe verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt (Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate [ORR4] gemäß IRF) wurde mit dem Cochran-Haenszel-Test, stratifiziert nach Ausgangs-Diagnose (pcALCL oder MF) in der ITT-Population analysiert. Das 95 %-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied wurde berechnet. Eine Imputation für fehlende Werte erfolgte nicht. Patienten ohne Post-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		<p>Baseline-Response-Beurteilung oder Patienten ohne Ansprechen vor dem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Sensitivitätsanalysen erfolgten für die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß IRF (unabhängig von der Ansprechdauer) sowie für die ORR4 entsprechend der Ansprechkriterien, die im Romidepsin-Zulassungsverfahren zur Anwendung kamen (87).</p> <p>Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt (ORR4 gemäß IRF) in der ITT-Population durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse bei Verwendung der aktuellsten CT-Aufnahmen und Blutanalysen zu beurteilen. Bei Patienten mit Lymphknotenbeteiligung, viszeralen oder hämatologischen Befunden zu Studienbeginn verwendeten die Sensitivitäts-Analysen nur die GRS-Untersuchungszeitpunkte mit Lymphknoten-, viszeralen und hämatologischen Untersuchungen, während bei Patienten mit ausschließlich Hautbefunden die Analysen mit derselben GRS-Beurteilungsfrequenz erfolgten wie in der primären Analyse.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt für die Krankheitsdiagnose zu Studienbeginn (MF/pcALCL), ECOG-Performance-Status (0/≥1), Geschlecht (männlich/weiblich), Alter < 65 Jahre/≥65 Jahre, Region (Europa/Nicht-Europa), Rasse (weiß/ nicht weiß), Wahl der Vergleichstherapie durch den Prüfarzt (Bexaroten): Brentuximab Vedotin vs. Bexaroten, Wahl der Vergleichstherapie durch den Prüfarzt (Methotrexat): Brentuximab Vedotin vs. Methotrexat, nur Hautbefund/Haut plus weitere Befunde, Ausgangs-Hauttumor-Score >0/Ausgangs-Hauttumor-Score =0.</p> <p>Für die Durchführung von Subgruppenanalysen wurde im SAP eine Mindestzahl von 10 Patienten in jeder Subgruppe pro Behandlungsarm festgelegt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Brentuximab Vedotin: n = 66 Kontrollgruppe: n = 65</p> <p>b) Brentuximab Vedotin: n = 66 Kontrollgruppe: n = 62</p> <p>c) Brentuximab Vedotin: n = 64 Kontrollgruppe: n = 64</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Vorzeitige Rücknahme der Einverständniserklärung</p> <p>Brentuximab Vedotin: n = 8 Kontrollgruppe: n = 10</p> <p>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben</p> <p>Brentuximab Vedotin: n = 40</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression (PD) (n=13) • UE (n = 17)^b • Unbefriedigendes Ansprechen (n=2) • Wunsch des Patienten (n = 6) • Prüfplanverletzung (n = 1) • Andere Gründe (n=1) <p>Kontrollgruppe: n = 60</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression (PD) (n = 40) • UE (n = 5) • Unbefriedigendes Ansprechen (n=4) • Wunsch des Patienten (n = 9) • Prüfplanverletzung (n = 1) • Andere Gründe (n = 1) <p>Randomisierte ausgeschlossene Patienten</p> <p>Brentuximab Vedotin</p> <p>All enrolled Population n = 66 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0 ITT-Population: n = 64 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 2 Sicherheitspopulation: n = 66 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0</p> <p>Kontrollgruppe</p> <p>All enrolled Population: n = 65 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0 ITT-Population: n = 64 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 1 Sicherheitspopulation: n = 62 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 3</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 11. Juni 2012 gescreent. Am 13. August 2012 wurde der erste Patient in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient wurde am 31. Juli 2015 in die Studie aufgenommen. Die letzte Visite des letzten Patienten vor dem Datenschnitt erfolgte am 26. Mai 2016.</p> <p>Der Datenschnitt für den primären Wirksamkeitsendpunkt erfolgte am 31. Mai 2016. Das Schließen der Datenbasis für den klinischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, ALCANZA
		Studienbericht erfolgte am 20. Juli 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Unabhängig von der Dauer der Behandlung blieben alle Patienten nach Abschluss der Studienbehandlung bis zur Rücknahme des Einverständnisses, bis zum Verlust des Kontaktes (Lost to Follow up) oder bis zum Studienabschluss weiter in der Studie. Es wurde geschätzt, dass die Studie etwa 5 Jahre nach Beginn der Studienbehandlung des ersten Patienten beendet wird</p> <p>Die Analysen dieser weiteren Nachbeobachtungen werden in einem Addendum zum klinischen Studienbericht enthalten sein.</p>
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: In Tabelle 14.4.1.1 CSR werden lediglich 16 Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten, angeführt. Diese Differenz erklärt sich durch einen Patienten mit einem fatalen UE „Lymphom-Progression“. Dieses UE wurde im CRF nicht als UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, dokumentiert, sondern als „Abbruch der Studie“ dokumentiert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



- a Ein Patient, der in Zyklus 16 die Studienbehandlung erhielt, wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiter behandelt. Dieser Patient wird als „in Behandlung“ gezählt und nicht als „Behandlung planmäßig abgeschlossen“.
- b Im Original-Prüfplan bis Amendment 2 war vorgesehen, dass Patienten mit stabiler Erkrankung (SD) am Ende von Zyklus 6 die Studienbehandlung abbrechen mussten. Eine Änderung in Amendment 3 erlaubte die Fortsetzung der Studienbehandlung nach Einschätzung des Prüfarztes
- c Die Nachbeobachtung nach Behandlung umfasst die Patienten, die die Studienbehandlung beendeten und für PFS und Gesamtüberleben weiter nachbeobachtet wurden.
- d In Tabelle 14.1.1.1 CSR wird ein weiterer Patient unter Lost to follow up angeführt. Bei diesem Patient wurde sowohl Tod als auch Lost to follow up als Grund für das Studienende angegeben.
- e In Tabelle 14.4.1.1 werden lediglich 16 Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten, angeführt. Diese Differenz erklärt sich durch einen Patienten mit einem fatalen UE „Lymphom-Progression“. Dieses UE wurde im CRF nicht als UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, dokumentiert, sondern als „Abbruch der Studie“ dokumentiert.

Tabelle 4-121: Studiendesign und -methodik für Studie 35-IST-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel: Bestimmung der Ansprechrate auf Brentuximab Vedotin bei Patienten mit Mycosis fungoides, pcALCL oder LyP und CD30-Expression von Tumor-Lymphozyten.</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Sicherheitsprofils von Brentuximab Vedotin in der Studienpopulation • Ermittlung vorläufiger Schätzwerte für krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben, sekundäre Malignome und Gesamtüberleben von Patienten mit CD30+ Mycosis fungoides, pcALCL und LyP, die mit Brentuximab Vedotin behandelt werden. • Bestimmung der Dauer des Ansprechens auf die Therapie • Korrelation des klinischen Ansprechens von Läsionen mit CD30-Expression in Papeln, Patches, Plaques und Tumoren vor und während der Therapie sowie mit Ansprechen und Progression. Fünf ungefärbte Proben von Hautläsionen sollten Seattle Genetics zur Verfügung gestellt werden, um immunhistochemische (IHC) Bestimmungen von CD30 durchzuführen und zu validieren. • Sammlung von zusätzlichem Gewebe und DNS für künftige Bestimmungen des Gen-Expressions-Profiles
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offen, einarmig, monozentrisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Original-Protocol stammt vom 30. März 2011. Es wurde durch 10 Amendments geändert.</p> <p>Amendment 1 (18.08.2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ende der Studie wurde auf 6 Monate nach Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation beim letzten eingeschlossenen Patient festgelegt. • Die Hautbiopsie für die CD30-Bestimmung wurde von einer Baseline-Untersuchung zu einer Screening-Untersuchung geändert. <p>Amendment 2 (06.08.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Verbesserung zu Status SD oder PR konnten entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes zusätzlich zu den ursprünglichen 8 Brentuximab Vedotin-Dosen weitere 8 Dosen erhalten. • Die Zahl der einzuschließenden Patienten wurde auf 58 erhöht, um 48 auswertbare Patienten sicherzustellen. Die Fallzahlberechnung wurde modifiziert (Simon's Optimum 2-Stage Analysis) • Mycosis fungoides-Patienten mussten im Stadium IB oder höher sein (Spezifizierung der Einschlusskriterien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Berechnungen der Dosis-Zubereitung wurden erläutert. Amendment 3 (13.06.2012) • Patienten, bei denen der klinische Benefit weniger als 3 Wochen anhielt, durften mit 1,2 mg/kg Brentuximab Vedotin alle 2 Wochen behandelt werden. • Die Baseline-Untersuchungs-Periode vor Beginn der Studienbehandlung wurde von einer Woche auf 2 Wochen verlängert. Amendment 4 (11.01.2013) • Die Fallzahl wurde erhöht, um zusätzliche Patienten mit niedriger CD30-Expression oder ausgedehnter LyP einzuschließen. Die Fallzahl betrug jetzt 84 Patienten, um 68 auswertbare Patienten sicherzustellen. • Die Dosisreduktion für Grad 2 Neuropathie für Patienten, die bereits 1,2 mg/kg Brentuximab Vedotin erhielten, wurde spezifiziert. Amendment 5 (15.04.2013) • Das Ende der Studie wurde auf ein Jahr nach Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation beim letzten eingeschlossenen Patient verlängert. Amendment 6 (01.07.2013) • Es wurde spezifiziert, dass der Prüfarzt basierend auf der klinischen Beurteilung die Gabe der Studienmedikation bei Patienten mit nicht-hämatologischen Toxizitäten (außer Grad 2 Neuropathie) unterbrechen kann. Amendment 7 (05.08.2013) • Keine substanziellen Änderungen Amendment 8 (12.11.2013) • Aktualisierung der Dosisanpassungen bei Behandlungs-assoziiertes Peripherer Neuropathie Amendment 9 (05.12.2013) • Die Dauer der maximalen Verzögerung der Gabe des nächsten BV-Zyklus bei Toxizitäten oder Nebenwirkungen wurde auf 3 Monate verkürzt. Amendment 10 (05.06.2016) • Keine substanziellen Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bioptisch bestätigte, auf einer Kombination aus klinischen und histologischen Kriterien basierende Diagnose von CD30+ lymphomatoider Papulose (LyP), CD30+ primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) oder CD30+ Mycosis fungoides. Ein spezifisches Limit oder eine validierte Menge wurde mit Ausnahme von positiven Zellen (IHC-Zellen in Tumorzellen) nicht festgelegt. 2. Patienten mit pcALCL mit systemischer Ausbreitung (z.B. in Lymphknoten, Knochenmark oder innere Organe) konnten eingeschlossen werden, wenn das pcALCL während der letzten 6 Monate vor Bestätigung der systemischen Beteiligung die primäre Diagnose war. MF-Patienten mussten im Stadium IB oder höher

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
		<p>sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Systemische Beteiligungen (z.B. Lymphknoten, Knochenmark, innere Organe) wurden bei Patienten mit MF oder pcALCL zu Baseline durch CT und/oder PET sowie Knochenmarkbiopsie (falls bei Blutbeteiligung indiziert) beurteilt. 4. Histologisch bestätigter CD30-positiver Biopsie-Befund innerhalb von 36 Monaten nach Einschluss in die Studie 5. pcALCL- und MF-Patienten mussten nach Behandlung mit lokaler Radiotherapie, Phototherapie, topischer Chemotherapie progredient oder rezidiert sein oder eine systemische Therapie mit wenigstens einer Einzelsubstanz (z.B. Methotrexat, Bexaroten, Nicht-CD30-Antikörper) oder einer Multi-Chemotherapie (z.B. CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) musste versagt haben. pcALCL-Patienten mussten einen oder mehrere kutane Tumore aufweisen, die seit mindestens 3 Monaten bestanden. 6. Indikation für eine systemische Therapie nach Einschätzung des Prüfarztes. LyP-Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn eine systemische Therapie z.B. wegen vernarbenden oder aktiven Läsionen (≥ 10 pro Monat) oder - unabhängig von der Anzahl - Läsionen im Gesicht, an Händen oder Füßen erforderlich war. 7. Minimale Auswaschphasen von Vortherapien: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 Wochen für lokale Radiotherapie, systemische zytotoxische Krebs-Therapie sowie für Behandlungen mit anderen Prüfprodukten gegen Malignome • > 2 Wochen für orales Methotrexat, Retinoide oder biologische Ansprech-Modifikatoren für jede Indikation, topische rezeptpflichtige Therapien oder topische Therapien • ≥ 12 Wochen für Immuntherapien (z.B. monoklonale Antikörper) <p>Patienten mit schnell fortschreitender Erkrankung konnten auch vor Ablauf der geforderten Auswasch-Perioden behandelt werden. Die Patienten sollten sich aber von vorherigen Therapie-assoziierten Toxizitäten erholt haben.</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. ECOG-Performance-Status ≤ 2 9. Mindestalter 18 Jahre 10. Verfügbarkeit der Patienten in der behandelnden Institution für regelmäßige Blutabnahmen, studienbezogene Untersuchungen und Behandlung von Toxizitäten 11. Frauen im gebärfähigen Alter (nicht seit wenigstens 12 Monaten postmenopausal oder nicht chirurgisch sterilisierte Frauen) müssen einen negativen β-HCG-Schwangerschaftstest ≤ 7 Tage vor Tag 1 des ersten Zyklus aufweisen. Falls der Schwangerschaftstest außerhalb des Normalbereichs der jeweiligen Institution liegt, muss ein zweiter Test durchgeführt werden. Liegt der zweite Schwangerschaftstest außerhalb der Norm, ist eine gynäkologische Konsultation zur Bestätigung des Nicht-Vorliegens einer Schwangerschaft erforderlich. Alle Patienten müssen zustimmen, während des Verlaufs der Studie eine effektive kontrazeptive Methode anzuwenden. 12. Die Patienten müssen der Teilnahme an der Studie nach Aufklärung schriftlich zustimmen. Eine Kopie der unterschriebenen Einverständniserklärung wird in den Krankenakten des Patienten aufbewahrt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
		<p>13. Folgende Ausgangslaborwerte: absolute Neutrophilenzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (außer bei dokumentierter Knochenmarkbeteiligung des Lymphoms), Bilirubin $\leq 1,5$-facher oberer Normwert oder ≤ 3-facher oberer Normwert bei Patienten mit Morbus Gilbert-Meulengracht, Serum-Kreatinin $\leq 1,5$-facher oberer Normwert, Alanin-Aminotransferase (ALT und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 2,5$-facher oberer Normwert</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Begleitende topische oder systemische Kortikoid-Behandlungen der Hauterkrankung (Ausnahmen: Steroiddosen bis zu 20 mg Prednison oder Äquivalent für Asthma, COPD oder entzündliche Darmerkrankungen). Stabile Dosen von topischen Kortikosteroiden mittlerer Potenz waren für Patienten mit Erythrodermie/Sézary-Syndrom (T4) oder mit Tumoren (T3) und intensivem Juckreiz erlaubt. 2. Bekannte dritt- oder höhergradige (CTCAE-Kriterien, Version 4.0) aktive systemische oder kutane virale, bakterielle oder fungale Infektionen. 3. Bekannte HIV-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Positivität 4. Bekannte Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Proteinen oder einem der sonstigen Bestandteile der Prüfsubstanz (Trehalose, Natriumcitrat, Polysorbat 80) 5. Anamnese anderer Malignome während der vergangenen 3 Jahre (das 3-Jahre Limit gilt nicht für: Nicht-Melanom-Haut-Malignome, Melanom in situ, kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom, Zervixkarzinom in situ [gemäß Biopsie oder schuppenartige intraepitheliale Läsion im PAP-Abstrich]) 6. Dekompensierte Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV 7. Schwangerschaft, Stillzeit 8. Jeder schwere medizinische Kondition, die die Fähigkeit zum Erhalt oder Tolerieren der geplanten Behandlung beeinträchtigen kann 9. Demenz oder veränderter mentaler Status, der Verstehen und Wiedergabe der informierten Zustimmung zur Studienteilnahme verhindert.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Monozentrisch</p> <p><u>Ort der Studiendurchführung:</u> MD Anderson Cancer Center 1515 Holcombe Blvd Houston, TX 77030, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Brentuximab Vedotin in einer Dosis von 1,8 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen als ambulante, etwa 30-minütige intravenöse Infusion (am Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus). Bei einem Gewicht über 100 kg wurde die Dosis auf der Basis von 100 kg berechnet.</p> <p>Bei Toxizitäten oder Nebenwirkungen konnte die Dosis auf 1,2 mg/kg reduziert oder der nächste Zyklus um bis zu 3 Monate verschoben werden.</p> <p>Bei Patienten, die sich unter der Therapie nach 8 Dosen insgesamt verbesserten, die aber vor der nächsten Dosis Krankheitsdurchbrüche hatten, konnte die Dosis auf 1,2 mg/kg alle 2 Wochen verändert werden.</p> <p>Im Falle einer vollständigen Remission wird die Behandlung nach Gabe von 2 weiteren Brentuximab Vedotin-Dosen beendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
		Details zu Dosisanpassungen, Therapieverzögerung und Behandlungsabbruch wegen Toxizitäten und Unverträglichkeiten siehe Prüfplan 35-IST-001 (66)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der Ansprechrate auf Brentuximab Vedotin von Patienten mit Mycosis fungoides, pcALCL oder LyP, die CD30 auf Tumor-Lymphozyten exprimieren. <p>Definition: Prozentsatz der Patienten mit bestem Ansprechen „vollständige Remission“ (CR) oder „Teilremission“ (PR)</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte mit dem mSWAT (Hautläsionen), CT/PET (Lymphknoten, innere Organe) sowie aufgrund von Laborbefunden (Blut). Das Vorgehen folgte dem internationalen Konsensus für CTCL und war mit dem Vorgehen in der ALCANZA-Studie vergleichbar Tabelle 4-20, Tabelle 4-21 (18, 69).</p> <p>Die vollständige Remission (CR) von MF und pcALCL war als komplette klinische Rückbildung aller Hautläsionen (mSWAT = 0) ohne Progression in anderen Bereichen, komplette Rückbildung der Index-Läsionen sowie negativer Haut-Biopsie der repräsentativen Index-Läsion definiert.</p> <p>Teilremission (PR) von MF und pcALCL: 50-99 %ige Reduktion des mSWAT-Scores und der Index-Läsions-Maße in allen drei Dimensionen gegenüber dem Ausgangswert ohne Progression in einem anderen Bereich</p> <p>Stabile Erkrankung (SD): <50 % Reduktion bis < 25 % Zunahme des Ausgangs-mSWAT und der Index-Läsions-Maße</p> <p>Bei Patienten ohne Ansprechen wurde die Krankheitsprogression (PD) als >25 % Zunahme des Ausgangs-mSWAT, der Index-Läsions-Maße oder Läsionen in neuen Bereichen (z.B. Lymphknoten, Blut, Knochenmark, innere Organe) definiert. Progressionen nach einer Teilremission waren als 4 Wochen anhaltender Ansprechverlust, neue Tumore oder neue systemische Läsionen definiert.</p> <p><u>Lymphomatoide Papulose</u></p> <p>Vollständige Remission (CR): Verschwinden aller aktiven (rosa) LyP-Läsionen, bestätigt durch Biopsie</p> <p>Teilremission (PR): 50-99 %ige Reduktion der Anzahl aktiver LyP-Läsionen pro Zyklus</p> <p>Stabile Erkrankung (SD): <50 % Reduktion bis < 25 % Zunahme der Anzahl aktiver LyP-Läsionen</p> <p>Bei Patienten ohne Ansprechen wurden die Progression (PD) als >25 % Zunahme der Zahl aktiver LyP-Läsionen gegenüber dem Ausgangswert nach Dosis 2 definiert. PD nach einem PR war als vier Wochen anhaltender Ansprechverlust, das Auftreten neuer Tumorkläsionen (Durchmesser >2 cm), neue systemische Läsionen oder ein sekundäres CD30+ Malignom (ALCL, MF, Hodgkin-Lymphom) definiert.</p> <p><u>Patienten mit gemischten Läsionen:</u></p> <p>Das Gesamt-Ansprechen wird kombiniert anhand von MF- und pcALCL-Läsionen (mSWAT, Indexläsions-Maße) und der Zahl der LyP-Läsionen beurteilt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der mSWAT (bzw. Zählungen der LyP-Läsionen) wurde an Tag 1 vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (±3 Tage), bei EoT, danach 2 Jahre lang alle 12-26</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
		<p>Wochen und anschließend 6-monatlich bis zum Ende der maximalen Nachbeobachtungsperiode von 5 Jahren erhoben.</p> <p>CT/PET und Laboruntersuchungen erfolgten beim Screening (CT/PET innerhalb von 6 Wochen, Labor innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss), wenn der Patient eine systemische Beteiligung entwickelte, bei PD, zur Bestätigung von CR sowie bei EoT.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Sicherheitsprofils von Brentuximab Vedotin in der Studienpopulation • Ermittlung vorläufiger Schätzwerte für krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben, sekundäre Malignome und Gesamtüberlebensraten von Patienten mit CD+ Mycosis fungoides, pcALCL und LyP, die mit Brentuximab Vedotin behandelt werden. <p>PFS-Definition: siehe Tabelle 4-106</p> <p>Erhebungszeitpunkte: siehe primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Dauer des Ansprechens auf die Therapie • Korrelation des klinischen Ansprechens von Läsionen, des Ansprechens und der Progression mit CD30-Expression in Papeln, Patches, Plaques und Tumoren vor und während der Therapie. Fünf ungefärbte Proben von Hautläsionen wurden Seattle Genetics zur Verfügung gestellt, um immunhistochemische (IHC) Bestimmungen der CD30-Positivität durchzuführen und zu validieren. • Sammlung zusätzlichen Gewebes für künftige Bestimmungen des Gen-Expressions-Profiles
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die Analysen des Studienberichts (CSR) fokussierten auf die Endpunkte, die weitere klinische Daten zur Unterstützung des Benefits von Brentuximab Vedotin lieferten und schlossen nicht alle im Prüfplan spezifizierten Ziele ein. Die Durchführung der Analysen hing zudem von der Daten-Verfügbarkeit ab.</p> <p>Die folgenden Analysen wurden nicht durchgeführt und nicht im CSR präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben (Daten nicht verfügbar) • Gründe für den Behandlungsabbruch und für Ausschlüsse nach Screening (Daten nicht verfügbar) • ECOG-Performancestatus (Daten nicht verfügbar) • Prozentualer Anteil der Körperoberfläche mit Läsionen (kein interessierender Endpunkt) • Anzahl der Patienten mit Dosis-Anpassungen, Gründe für Dosis-Anpassungen (Daten nicht verfügbar) • Analysen der Endpunkte krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Dauer des Ansprechens (keine interessierenden Endpunkte) • Sekundäre Malignome (Daten nicht verfügbar) • Korrelation zwischen Ansprechen klinischer Läsionen, Gesamtansprechen und Progression mit dem CD30-Status in Papeln, Patches, Plaques und Tumoren vor und während der Therapie (Daten nicht verfügbar) • Sensitivitätsanalysen für ORR4 und PFS (Daten nicht verfügbar wegen fehlender Ansprechanalysen nach Beginn einer neuen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
		<p>antineoplastischen Therapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Rückbildung und Verbesserung von Peripheren Neuropathien auf Basis der Beurteilung des Prüfarztes analysiert (nicht auf Basis von SMQ) <p>Die folgenden Analysen wurden post hoc hinzugefügt und im CSR präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund unvollständiger verfügbarer Ansprechdaten wurde in den Wirksamkeitsanalysen ein konservatives Verfahren für die Ermittlung der Daten für Progression (PD) und bestes Gesamt-Ansprechen gewählt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für die Ermittlung von PD wurde das erste PD in oder nach Zyklus 2 verwendet (PD vor Zyklus 2 wurde als Tumor-Flare eingestuft). Bei gemischter Histologie und zwei verschiedenen Ansprechbefunden, wurde das Ansprechen als PD gewertet, wenn ein Befund PD lautete. ○ Bei der Bestimmung des besten Ansprechens wurden die Ansprech-Beurteilungen nach einem PD ignoriert, es sei denn, das PD ereignete sich vor Zyklus 2. Bei gemischter Histologie und 2 unterschiedlichen Ansprechbefunden (jedoch kein PD) zu demselben Zeitpunkt, wurde der Befund mit der primären Tumor-Histologie gewertet. • Krankheits-Subtyp, Krankheitsstadium bei Studienbeginn, TNMB-Stadium bei Studienbeginn sowie maximale CD30-Expression bei Studienbeginn • Darstellung der Behandlungsdauer • Schätzung der PFS-Rate in dreimonatigen Intervallen • Periphere Neuropathie nach PT und maximalem Schweregrad • Krankheitsassoziierte Todesfälle
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei einer objektiven Ansprechrate von wenigstens 52 % (25 [von 48] ansprechende Patienten gemäß ursprünglicher Planung) wurde die Behandlung mit Brentuximab Vedotin als wertvoll für weitere Untersuchungen in dieser Patientenpopulation angesehen. Die Studie hatte bei 48 auswertbaren Patienten eine 95 %ige Aussagekraft, um eine tatsächlich objektive Ansprechrate von 65 % zu detektieren. Bei einer tatsächlichen objektiven Ansprechrate von ≤ 35 % betrug die Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses 99 % mit einer 62 %igen Wahrscheinlichkeit eines frühen Studienabbruchs wegen zu geringer Ansprechrate (siehe Item 7b).</p> <p>Die Gesamtzahl der Patienten wurde auf 58 festgelegt, um 48 auswertbare Patienten sicherzustellen.</p> <p>Bei der Ansprechanalyse am 23.10.2012 mit 46 Patienten wurde bei 31 (67 %) ein Ansprechen beobachtet. Da die Zahl der eingeschlossenen mit LyP oder niedriger CD30-Expression sehr begrenzt war, wurde beschlossen, weitere 20 Patienten (10 mit niedriger CD30-Expression; 10 mit extensiver lymphomatoider Papulose) einzuschließen, um zusätzliche Informationen für diese Kohorten zu generieren. Die Gesamtzahl der zusätzlich einzuschließenden Patienten wurde auf 26 festgelegt, um 20 auswertbare Patienten sicherzustellen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der zusätzlichen 26 Patienten betrug die finale geplante Gesamtfallzahl 84, um 68 auswertbare Patienten sicherzustellen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen</u></p> <p>Nach Einschluss von 19 Patienten und Applikation von mindestens 2 Dosen Brentuximab Vedotin war eine Zwischenanalyse geplant, um eine unzureichende Behandlung auszuschließen. Anhand der Zwischenanalyse sollte entschieden werden, ob der Patienteneinschluss gestoppt und die Studie beendet oder ob die Studie fortgesetzt wurde.</p> <p><u>Vorzeitiger Studienabbruch</u></p> <p>Sprachen von den ersten 19 Patienten der Zwischenanalyse weniger als 9 an (<47 %), sollte die Studie abgebrochen und als negativ deklariert werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Studie war einarmig. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Alle Patienten wurden mit Brentuximab Vedotin behandelt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	entfällt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	entfällt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	entfällt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	entfällt
11	Verblindung	entfällt
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	<p>a) Nein b) Nein c) Nein</p> <p>Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Patienten und behandelnde Ärzte kannten die durchgeführte Therapie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	entfällt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Objektive Ansprechraten (ORR) und ORR4 sowie das jeweilige exakte 95 %-Konfidenzintervall wurden mit dem Clopper-Pearson-Verfahren berechnet. Das mediane PFS wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren, das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall mit komplementärer Loglog-Transformation berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen-Analysen erfolgten für den Krankheits-Subtyp (spezifische CTCL-Diagnosen wie pcALCL, MF, LyP sowie Mischformen) und für die maximale Ausgangs-CD30-Expression (<10 %/≥10 %).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer: n = 72 Wirksamkeits-Population: n = 72 Sicherheits-Population: n = 72 Die geplante Behandlung erhielten: n = 72 In der Analyse des PE berücksichtigt: n = 72
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studie beendeten n = 34 Gründe: Verlust des Kontaktes n = 1 Tod n = 15 Krankheitsprogression n = 4 Andere Gründe: n = 8 Nicht berichtet: n = 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-001
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Rekrutierung der Patienten erfolgte am 07.Juli 2011 (Einschluss des ersten Patienten). Die Studie läuft weiter (Nachbeobachtung). Es ist geplant, die Patienten bis zum Ende der Studie (definiert als 1 Jahr nach dem Datum der Applikation der ersten Dosis der Studienbehandlung an den letzten Patienten) nachzubeobachten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft weiter.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

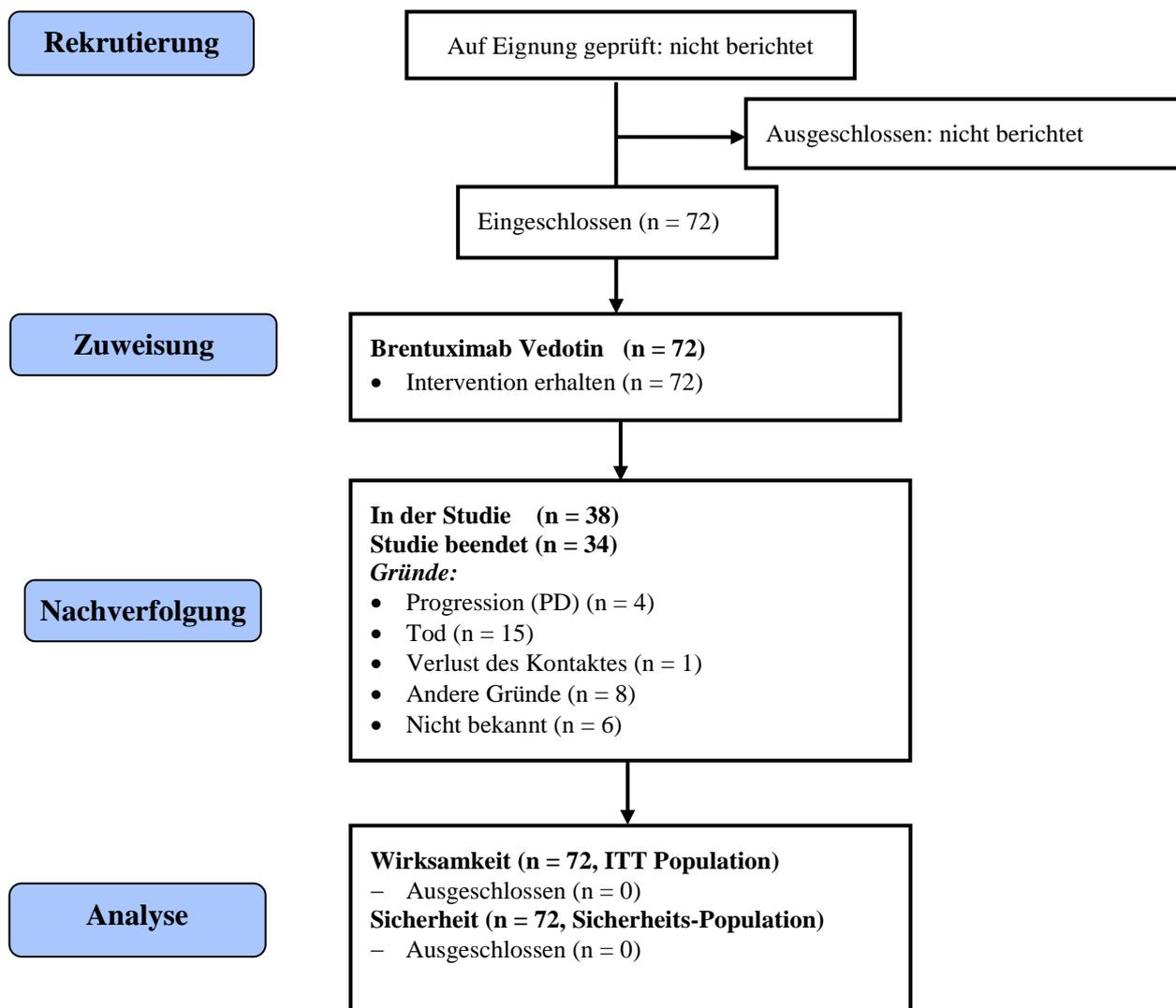


Tabelle 4-122: Studiendesign und -methodik für Studie 35-IST-002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel: Untersuchung der klinischen Aktivität von Brentuximab Vedotin bei Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom, den häufigsten kutanen T-Zell-Lymphomen mit variabler CD30-Expression, anhand der klinischen Ansprechrate in der gesamten Patientenpopulation unabhängig von der CD30-Expression</p> <p>Sekundäre Studienziele: Untersuchung ob Brentuximab Vedotin in der Studienpopulation unabhängig von der CD30 Expression im gesamten Lymphozyteninfiltrat (gemäß Gewebe-Immunhistochemie) eine vergleichbare klinische Aktivität hat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von klinischen Ansprech-Gradienten, die mit den CD30-Expressionsspiegeln im gesamten Lymphozyteninfiltrat korrelieren könnten • Untersuchungen der Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin in dieser Studienpopulation • Bestimmung von Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zur Progression • Beurteilung von Lebensqualitätsveränderungen und Pruritus-Ansprechen bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offen, einarmig, monozentrisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Original-Protocol wurde am 20. April 2011 gebilligt. Im Verlauf der Studie erfolgten 4 Amendments.</p> <p>Amendment 1 (30.03.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zahl der einzuschließenden Patienten wurde von 18 auf 24 geändert. • Die Zahl der Studienzentren wurde von 2 auf 1 Zentrum geändert. • Das geplante Ende des Patienteneinschlusses wurde von November 2011 auf Juni 2012 verschoben. Die Behandlung sollte bis Januar 2013 abgeschlossen sein und die Datenanalysen bis Juni 2013 vorliegen. • Änderung der Zahl der einzuschließenden Patienten auf 24 Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom mit dem Ziel von 8 oder mehr zusätzlichen Patienten pro Gruppe, davon 3 Patienten pro Gruppe mit Sézary-Syndrom. • Der 1. Laborzyklus soll nach dem Screening abgeschlossen werden (wurde hinzugefügt) • Klarstellung, wie viele Behandlungszyklen appliziert werden können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
		<p>(maximal 16 Zyklen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuer Abschnitt mit Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung nach einem abgeklungenen SUE (oder Rückbildung zu Grad1) • Prozeduren zur Sammlung von Gewebeproben klargestellt <p>Amendment 2 (29.01.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Liste der Subinvestigatoren • Die CD30-Expression des gesamten Lymphozyteninfiltrats ist durch Routine-Immunhistochemie zu bestimmen. • Aktualisierte Begründung für eine Fallzahl von 36 Patienten • Die intensive neurologische Beurteilung wurde zu den Untersuchungen hinzugefügt. Der klinische Neuropathie-Gesamt-Score (total neuropathy score clinical, TNSc) wurde in den Anhängen ergänzt. • Aktualisierung der Nachbeobachtungsdauer • Klarstellung, dass alle Patienten mit Ansprechbeurteilung Teil der Analysepopulation sind <p>Amendment 3 (18.10.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Liste der Subinvestigatoren • Änderung der Aufnahmeanforderungen pro CD30-Expressionsgruppe • Klarstellung, dass Studienpatienten in der behandelnden Institution für die Behandlung von studienassoziierten Toxizitäten verfügbar sein müssen. • Klarstellung, dass Patienten mit bekannter HIV-Positivität nicht eingeschlossen werden dürfen. • Aktualisierung der Laboruntersuchungen • Änderung des EoT-Fensters von 4-8 Wochen auf 2-8 Wochen nach der finalen Dosis • Entfernung von HBA1c, Schilddrüsenfunktionstest und weiterer Parameter aus dem Studienkalender • Entfernen von TNSc-Score und CTCAE-Schweregrads-Konversions-Skala <p>Amendment 4 (19.02.2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Studien-Zeitleiste • Aktualisierung der Nachbeobachtungsperiode auf initial 24 Wochen • Hinzufügen von Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit peripherer Neuropathie Grad 2 zu Studienbeginn mit 1,2 mg/kg Brentuximab Vedotin
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit bioptisch nachgewiesener MF/SS, Stadium IB-IVB, die auf wenigstens eine systemische Standardtherapie nicht angesprochen haben <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Hautbiopsie wurde innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation zur immunhistochemischen (ICH) Beurteilung der CD30-Expression durchgeführt. Diese Daten werden verwendet, um einen gleichmäßigen Patienten-Einschluss in 3 Gruppen entsprechend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
		<p>der CD30-Expression (niedrig, mittel, hoch) sicherzustellen. Bei Patienten mit differenter Läsions-Morphologie (Patch, Plaque, Tumor) wird jeder morphologische Läsionstyp biopsiert. Hat der Patient nur einen Läsionstyp, wurden 2 separate anatomische Lokalisationen biopsiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Der höchste CD30-Expressionswert der Biopsien wird für die Zuordnung zu den 3 Gruppen verwendet. ● Minimale Auswaschphasen von Vortherapien <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥2 Wochen für lokale Radiotherapie, systemische zytotoxische Krebs-Therapie, Behandlung mit anderen Prüfprodukten gegen Malignome (einschließlich monoklonale Antikörper) ○ ≥2 Wochen für Retinoide, Interferone, Vorinostat, Romidepsin, Denileukin diftitox ○ ≥2 Wochen für Phototherapie ○ ≥2 Wochen für topische Therapien (einschließlich topischer Steroide, Retinoide, Stickstoff-Lost oder Imiquimod) ● Alter ≥18 Jahre ● ECOG-Performancestatus ≤2 ● Verfügbarkeit der Patienten in der behandelnden Institution für die Studienbehandlung, Blutabnahme, Studienuntersuchungen und Toxizitäts-Nachbeobachtungsuntersuchungen ● Ausreichende Ausgangs-Laborwerte: Absolute Neutrophilenzahl ≥1000/μl, Thrombozyten ≥50.000/μl, Bilirubin ≤2-facher oberer Normwert, Serum-Kreatinin ≤2-facher oberer Normwert, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤3-facher oberer Normwert ● Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum β-HCG-Schwangerschaftstests-Ergebnis während der letzten 7 Tage vor Therapiebeginn aufweisen. Frauen im gebärfähigen müssen zustimmen, eine effektive Kontrazeption definiert als orale Kontrazeptiva, Doppel-Barrieremethode (Kondom plus Spermizid oder Diaphragma) anzuwenden oder auf Geschlechtsverkehr zu verzichten. Als Frauen im gebärfähigen Alter gilt jede Frau nach der Menarche, die nicht chirurgische sterilisiert wurde und/oder nicht post-menopausal ist (definiert als Amenorrhö in 12 aufeinanderfolgenden Monaten) ● Männer müssen eine geeignete kontrazeptive Methode anwenden (z.B. Kondom) oder auf Geschlechtsverkehr verzichten und alle Sexualpartner darüber informieren, dass sie während der Studie ebenfalls eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode (z.B. orale Kontrazeptiva) anwenden müssen. ● Fähigkeit, die Einverständniserklärung nach Aufklärung zu verstehen und der Wille, sie zu unterzeichnen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Patienten mit Mycosis fungoides in frühem Stadium (IA) oder Beteiligung des zentralen Nervensystems ● Begleitende Gabe von Kortikoiden (systemisch oder topisch) zur Behandlung der Hauterkrankung (Erlaubt: orales Prednison ≤10 mg/Tag, falls der Patient seit wenigstens einem Monat vor Studienbeginn eine stabile Dosis erhielt) ● Patienten mit bekannter dritt- oder höhergradiger (gemäß NCI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
		<p>CTCAE Version 4.0) aktiver systemischer oder kutaner viraler, bakterieller oder fungaler Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannter positiver Hepatitis B-Test (Oberflächen-Antigen-Expression) oder HCV-Infektion • Bekannte HIV-Positivität und nachweisbare Virus-Belastung unter antiretroviraler Therapie • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber rekombinanten Proteinen oder einem der sonstigen Bestandteile der Arzneimittelformulierung • Anamnese eines anderen primären Malignoms, das seit wenigstens drei Jahren nicht in Remission ist. Ausnahmen für das Drei-Jahres-Limit: Auf die Haut beschränktes, lokal erfolgreich behandeltes Nicht-Melanom-Haut-Malignom, kurativ behandeltes lokales Prostatakarzinom und nicht nachweisbarer PSA, Zervixkarzinom in situ bei der Biopsie oder schuppenartige intraepitheliale Läsion im PAP-Abstrich • Schwangerschaft, Stillzeit • Dekompensierte Herzinsuffizienz, Klasse II I oder IV gemäß NYHA • Patienten mit einer schweren Erkrankung, die die Fähigkeit, die geplante Behandlung zu erhalten, beeinträchtigen kann. Patienten mit Anamnese einer zweitgradigen Neuropathie können entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes ausgeschlossen werden. Alle Patienten, die mit Substanzen, die an Mikrotubuli binden oder diese Strukturen beeinträchtigen, oder die mit Substanzen, die bekannterweise periphere Neuropathien auslösen können, vorbehandelt wurden, sollten aufmerksam und umsichtig auf periphere Neuropathie überwacht werden. • Demenz oder verändertem Mentalstatus, der das Verstehen und Durchführung der Zustimmung nach Aufklärung verhindert
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienorganisation</u> Stanford Cancer Center 875 Blake Wilbur Drive Stanford, CA 94305</p> <p><u>Ort der Studiendurchführung</u> Department of Dermatology, Stanford Univ. School of Medicine 900 Blake Wilbur Drive, Room 1080 Stanford, CA 94305</p> <p><u>Independent Review</u> Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 1275 York Avenue New York, NY 10065</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten erhielten 1,8 mg/kg Körpergewicht Brentuximab Vedotin alle 3 Wochen als ambulante, etwa 30-minütige intravenöse Infusion (am 1. Tag eines dreiwöchigen Zyklus). Betrag des Körpergewichts mehr als 100 kg, wurde die Dosis auf der Basis von 100 kg berechnet.</p> <p>Die Studienteilnehmer sollten 8 Zyklen der Studienmedikation erhalten. Hatte der Patient nach 8 Zyklen eine Teilremission erreicht, die Medikation ohne Toxizitäten toleriert und sich weiter verbessert, konnten nach Einschätzung der Prüfarztes bis zu 8 weitere Zyklen verabreicht werden, um zu versuchen, eine komplette Remission zu erreichen. Patienten mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
		<p>Vollremission und anschließendem Rezidiv während der Nachbeobachtung können entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes erneut behandelt werden.</p> <p>Bei Patienten mit peripherer Neuropathie Grad 2 zu Studienbeginn konnte Brentuximab Vedotin konnte die Behandlung mit 1,2 mg/kg begonnen werden. Diese Dosis konnte je nach Einschätzung des Prüfarztes beibehalten oder auf 1,8 mg/kg erhöht werden, wenn der Patient die höhere Dosis gut vertrug und sich die Neuropathie nicht verschlechterte.</p> <p>Im Falle von Toxizitäten sollte die Dosis von Brentuximab Vedotin reduziert, die Applikation verzögert oder die Studienbehandlung ganz beendet werden. Details werden im Prüfplan der Studie 35-IST-0002 beschrieben (67).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die objektive klinische Ansprechrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission) in der gesamten Studienkohorte bei Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom unabhängig von der CD30-Expression.</p> <p>Definition: Die Haut war der primäre Bereich für die Messung des primären Wirksamkeitsendpunktes. Bei Patienten mit extrakutaner Beteiligung wurden alle beteiligten Bereiche separat beurteilt und ein globaler Ansprech-Score bestimmt.</p> <p>Das Ansprechen der Haut wurde mit dem mSWAT beurteilt und als stabile Erkrankung (SD), Teilremission (PR, Vollremission (CR) oder progressive Erkrankung (Progression, PD) klassifiziert. Das Ansprechen von Lymphknoten/inneren Organen erfolgte anhand bildgebender Befunde (CT/PET) und im Blut mit Durchflusszytometrie. Der Globale Ansprech-Score (GRS) wurde entsprechend des aktuellen Konsensus bestimmt. Das Vorgehen folgte dem internationalen Konsensus für CTCL und war mit dem Vorgehen in der ALCANZA-Studie vergleichbar (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21 (18)).</p> <p>Das objektive Ansprechen (PR oder CR) musste nach 4 Wochen bestätigt werden.</p> <p>Die vollständige Remission (CR) war als komplette klinische Rückbildung aller Hautläsionen (mSWAT = 0) ohne Progression in anderen Bereichen, Rückbildung der Index-Läsionen sowie negativer Haut-Biopsie der repräsentativen Index-Läsion definiert.</p> <p>Die Teilremission (PR) war als 50-99 %ige Reduktion des mSWAT-Scores und der Index-Läsionen-Maße in allen drei Dimensionen gegenüber dem Ausgangswert ohne Progression in einem anderen Bereich definiert.</p> <p>Stabile Erkrankung (SD) war als <50 % Reduktion bis < 25 % Zunahme des Ausgangs-mSWAT und der Index-Läsionen-Maße definiert.</p> <p>Bei Patienten ohne Ansprechen wurde die Krankheitsprogression (PD) als >25 % Zunahme des Ausgangs-mSWAT oder der Index-Läsionen-Maße oder dem Auftreten von Läsionen in neuen Bereichen (z.B. Lymphknoten, Blut, Knochenmark, innere Organe) definiert. Progressionen nach einer Teilremission sind als 4 Wochen anhaltender Ansprechverlust oder das Auftreten neuer Tumore oder neuer systemischer Läsionen definiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Haut wurde beim Screening, danach alle 3 Wochen (vor Gabe von Brentuximab Vedotin), bei EoT und danach alle 8 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder der Einleitung einer anderen MF-Therapie</p>

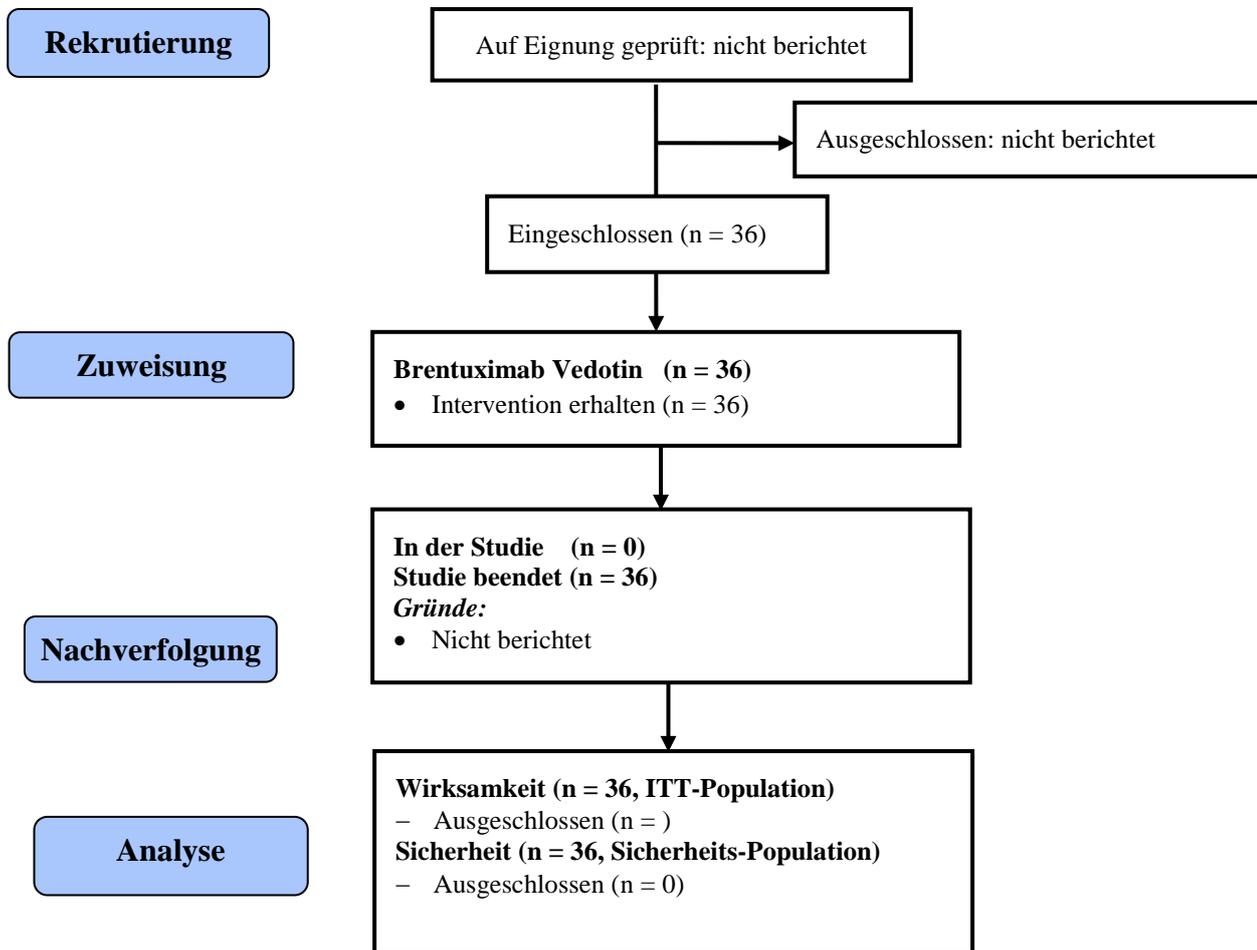
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
		<p>beurteilt.</p> <p>Ganzkörper-CTs/PETs wurden zur Beurteilung von Lymphknoten/inneren Organen bei allen Patienten zum Screening und bei EoT sowie bei Patienten mit dokumentierter extrakutaner Erkrankung zu Beginn der Zyklen 2, 5 und 8 (falls diese Patienten BV über die geplanten 8 Zyklen hinaus erhielten, weiterhin alle 3 Zyklen) und bei Ansprechen/Progression (bei Patienten ohne extrakutane Baseline-Beteiligung nur zur Bestätigung von CR oder der Dokumentation von PD).</p> <p>Die Bestimmung des Blut-Status erfolgte mit Durchflusszytometrie beim Screening, danach alle 3 Wochen (vor Gabe von Brentuximab Vedotin), bei EoT und danach alle 8 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder der Einleitung einer anderen MF-Therapie beurteilt.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von klinischen Ansprech-Gradienten, die mit den CD30-Expressionsspiegeln im gesamten Lymphozyteninfiltrat korrelieren könnten • Untersuchungen der Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin in dieser Studienpopulation • Bestimmung von Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zur Progression • Beurteilung von Lebensqualitätsveränderungen und Ansprechen von Pruritus bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin <p>Exploratorische Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der CD30-Expression in heterogenen klinischen Läsionen (Patch, Plaque, Tumor-Typ) bei demselben Patienten und der Korrelation ihrer CD30-Expression mit läsionalem/allgemeinem Ansprechen oder Krankheitsprogression. Bei Patienten mit extrakutaner Beteiligung war eine Beurteilung der CD30-Expression in den beteiligten Bereichen (Haut, Lymphknoten, innere Organe, Blut) geplant. Die Beurteilung der CD30-Expression von Tumorzellen in Lymphknoten und Blut erfolgte mit Durchflusszytometrie. • Falls Gewebe verfügbar ist, sollten lokales Tumorgewebe, Mikroumgebung und infiltrierende Lymphozyten mit IHC charakterisiert werden (CD3, CD4, CD8, CD27, CD30, CD45RA/RO, CD1a, S100, FoxP3, Caspase 3)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die Analysen im CSR fokussierten auf Studienendpunkte von Interesse und umfassten nicht alle CSP spezifizierten Zielkriterien.</p> <p><u>Folgende Analysen werden im CSR wegen fehlender Datenverfügbarkeit (falls keine anderen Gründe angeführt werden) nicht präsentiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zur Progression (keine Endpunkte von Interesse) • Daten zu ungünstigen prognostischen Faktoren (LCT und FMF) (keine Endpunkte von Interesse) • Lebensqualitätsveränderungen und Pruritus-Ansprechen • Subgruppen-Analysen für mittlere CD30-Expression (10-50 %). Seattle Genetics entschied sich für <10 %/≥10 %-Subgruppenanalysen, um dem CD30-Expressions-Schwellenwert von 10 % in der ALCANZA-Studie zu entsprechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
		<ul style="list-style-type: none"> • Demografisches Merkmal ECOG-Performance-Status • Gründe für den Behandlungsabbruch • Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit Dosismodifikationen und die Gründe für die Modifikationen • Sensitivitäts-Analysen für ORR4 • Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten • Nachbeobachtungszeiten und Informationen zu Folgetherapien <p><u>Die folgenden Analysen wurden post hoc hinzugefügt und werden im CSR präsentiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheits-Subtyp, Krankheitsstadium bei Studienbeginn, TNMB-Stadium bei Studienbeginn entsprechend Krankheits-Subtyp, maximale CD30-Expression bei Studienbeginn • Die Zahl der pro Patienten applizierten Zyklen und eine Zusammenfassung der Behandlungsdauer • ORR4 (der primäre Endpunkt der ALCANZA-Studie) • Schätzungen des PFS in dreimonatigen Intervallen • Subgruppen-Analysen basierend auf der maximalen CD30-Expression gemäß IHC (<10 %/≥10 %) für MF-Patienten) • Subgruppen-Analysen basierend auf dem CTCL-Subtyp (MF, SS) • Periphere Neuropathie nach PT und maximalem Schweregrad
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die zum Zeitpunkt des Studienbeginns von der FDA zugelassenen Substanzen für die Behandlung vom Mycosis fungoides führten zu einer Ansprechrate von ungefähr 35 %. Der Sponsor legte eine Fallzahl von 36 Patienten fest, um in einem binomalen Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Aussagekraft von 80 % eine Ansprechrate von 35 % zurückzuweisen, wenn die tatsächliche (alternative) Ansprechrate 56 % oder höher ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interim-Analysen wurden nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Entfällt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Entfällt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Entfällt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation)	Entfällt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
	concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Entfällt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nein. Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Patienten und behandelnde Ärzte kannten die Behandlungsallokation. Alle Patienten erhielten Brentuximab Vedotin.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen erfolgten rein deskriptiv. Um die Präzision der Schätzwerte zu beschreiben, werden Konfidenzintervalle präsentiert. Zeit bis zum Ereignis-Daten (z.B. PFS) werden mit Kaplan-Meier-Kurven zusammengefasst. PFS-Mediane und PFS-Wahrscheinlichkeit in dreimonatigen Intervallen werden berichtet. Die assoziierten 95 %-Konfidenzintervalle werden mit dem komplementären Loglog-Verfahren berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte	Subgruppen-Analysen erfolgten für ausgewählte Endpunkte entsprechend der CD30-Ausgangs-Expression (<10 %/≥10 %) für MF-Patienten und nach Krankheits-Subtyp (MF/SS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation, Studie 35-IST-002
	Analysen	Adjustierungen der Analysen mit Ko-Variablen wurden nicht durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer: n = 36 Wirksamkeits-Population: n = 36 Sicherheits-Population: n = 36 Die geplante Behandlung erhielten: n = 36 In der Analyse des PE berücksichtigt: n = 36
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden alle Patienten bei der Analyse von PE und Sicherheit berücksichtigt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 27. Juni 2011 in der Studie aufgenommen. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 21. März 2016. Die Gesamtdauerdauer betrug 4 Jahre und 9 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-123: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALCANZA (C25001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung der Studie ALCANZA (C25001) herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studie (CSP) Millennium Pharmaceuticals, Inc 2014 A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma Clinical Study Protocol C25001 Amendment 5 vom 2. Dezember 2014 (22)	A
Klinischer Studienbericht (CSR) Millennium Pharmaceuticals, Inc 2017 A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma Clinical Study Report C25001 (19, 53)	B
Statistischer Analyseplan (SAP) Millennium Pharmaceuticals, Inc 2015 A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma Statistical Analysis Plan, Study C25001 (Final 1.0 vom 25.05.2016) (14)	C
SAP für Skindex-29 Millennium Pharmaceuticals, Inc 2016 A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma Skindex-29 Symptom Domain Minimal Important Difference Analysis Plan, Study C25001 vom 15. Juni 2016 (59)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

ALCANZA war eine offene, randomisierte Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Randomisierungsschema wurde vom Sponsor generiert. Die Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Sprach/Web-Response-System (IVRS/IWRS) (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem interaktiven Sprach/Web-Response-System. (A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienbehandlung erfolgte offen (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienbehandlung erfolgte offen. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Kontrollgruppe wählte der Prüfarzt die Therapie (Bexaroten oder Methotrexat) aus. Dabei sollte der Patient nach Möglichkeit eine bisher noch nicht durchgeführte Behandlungsoption erhalten. Diese Empfehlung berücksichtigte, dass die in die Studie aufgenommenen Patienten stark vorbehandelt waren und sollte vermeiden, dass Patienten mit Progress unter Methotrexat bzw. Bexaroten im Rahmen der Studie erneut mit der Medikation behandelt wurden, die in einer früheren Therapielinie bereits versagt hatte. Das Vorgehen stellte die Kontrollgruppe prinzipiell besser als eine eindeutige Festlegung der Vergleichstherapie, so dass eine Verzerrung zugunsten von Brentuximab Vedotin unwahrscheinlich ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz der adäquaten Randomisierung, der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung, der Beobachtungsdauer und der objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs unter Einschluss einer unabhängigen Review Facility (IRF) wird das Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns und der Festlegung der Kontrolltherapie durch den Prüfarzt als hoch eingestuft (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein (ITT-Population). Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Das Gesamtüberleben stellt zwar einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar, wurde jedoch lediglich post-hoc in der ITT-Population analysiert.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird deshalb als hoch eingestuft.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Beurteilung der Haut (mSWAT) erfolgte bei den einzelnen Patienten dezentral und in der Regel durch denselben Arzt. Die dezentrale Beurteilung wurde vom IRF anhand von Fotos gereviewt. Wegen der Unsicherheiten bei dermatologischen Beurteilungen auf der Basis von Fotos – die 3-dimensionalen Merkmale der verschiedenen Läsionstypen können häufig nur durch Abtasten voll erfasst werden - wurde der dezentrale Befund bei der Erhebung des GRS durch die IRF berücksichtigt. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren und der Laborbefunde gingen entsprechend der zentralen IRF-Beurteilung in den GRS ein. Dieses Beurteilungsschema ermöglichte eine weitgehend objektive und vergleichbare Befundung aller Studienpatienten. Aufgrund der teilweise subjektiven Befundung und des offenen Studiendesigns lassen sich Verzerrungen nicht ausschließen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4) wird deshalb als hoch eingestuft. In vergleichbarer Weise wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte ORR sowie ORR6 und ORR8 ebenfalls als hoch eingestuft.

Endpunkt: Vollständige Remission (CR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Erhebung dieses Endpunktes basierte auf objektiv zu erhebenden Kriterien, es wurde die vollständige Symptomfreiheit in allen 4 GRS-Domänen gefordert. Allerdings fließen in die Erhebung des mSWAT aufgrund der individuellen Beurteilung durch den Prüfarzt auch subjektive Aspekte ein. Da jedoch die vollständige Symptomfreiheit gemäß mSWAT, CT und Laborbefunden gefordert war, die objektiv erheben werden kann, ist eine Verzerrung durch das offene Studiendesign unwahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt vollständige Remission (CR) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Alle Ansprech-Ereignisse wurden anhand klar definierter Kriterien erfasst und vom IRF überprüft. Allerdings fließen in die Beurteilung des Ansprechens auch subjektive Kriterien ein. Aufgrund des offenen Studiendesigns können deshalb Verzerrungen bei der Erfassung des Endpunkts Zeit bis zum Ansprechen durch die Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wird daher insgesamt als hoch eingestuft. Dieselbe Einstufung gilt auch für den Endpunkt Zeit bis zum Hautansprechen.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse dieses Endpunktes wurden nur Patienten mit objektivem Ansprechen berücksichtigt. Der Einschluss in die Analyse war also vom Behandlungserfolg, einem Nach-Randomisierungsmerkmal, abhängig.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In die Analyse dieses Endpunktes gingen nur Patienten mit objektivem Ansprechen ein. Da dies direkt

vom Erfolg der randomisierten Behandlung abhängt, ist eine Interpretation hinsichtlich der therapeutischen Effektivität der beiden randomisierten Behandlungen nur gemeinsam mit den Endpunkten möglich, die die Ansprechraten evaluieren. Die Dauer des Ansprechens erlaubt jedoch unabhängig vom Vergleich der beiden Behandlungen eine Beurteilung der klinischen Relevanz und damit der Patientenrelevanz des Ansprechens/der Remission. Je länger die Remission anhält, desto relevanter ist das Ansprechen für den Patienten. Da bei der Beurteilung von Ansprechen/Remission auch subjektive Merkmale eine Rolle spielen, können aufgrund des offenen Studiendesigns Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer des Ansprechens wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Rückbildung der Hautsymptome (Patientenurteil)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Einschätzung der Symptomstärke erfolgte durch den Patienten selbst. Der Skindex-29 ist ein bewährtes und validiertes Instrument zur Erfassung von Hautsymptomen. Der Endpunkt wurde jedoch offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung der Symptomstärke durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Endpunkt: Rückbildung der Hautsymptome (Arztbeurteilung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Beurteilung der Haut (mSWAT) erfolgte bei den einzelnen Patienten dezentral und in der Regel durch denselben Arzt. Die Beurteilung der Haut (mSWAT) erfolgte bei den einzelnen Patienten dezentral und in der Regel durch denselben Arzt. Eine Verzerrung durch das offene Studiendesign ist auf grund der subjektiven Beurteilung durch den Prüfarzt nicht auszuschließen.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hautsymptome (Arztbeurteilung) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Alle PFS-Ereignisse wurden anhand klar definierter Kriterien erfasst und vom IRF überprüft. Allerdings flossen in der Beurteilung von Ansprechen und Progression auch subjektive Kriterien ein. Aufgrund des offenen Studiendesigns können deshalb Verzerrungen bei der Erfassung des Endpunkts PFS durch die Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wird daher insgesamt als hoch eingestuft. In vergleichbarer Weise wird auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben auf Basis der Hautsymptomatik als hoch eingestuft.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Die Erhebung dieses Endpunktes basierte auf objektiv zu erhebenden Befunden. EFS-Ereignisse wurden anhand klar definierter Kriterien erfasst. Allerdings flossen in die Beurteilung von Ansprechen und Progression auch subjektive Kriterien ein. Bei der Erfassung des Endpunkts EFS durch die Endpunkterheber können deshalb aufgrund des offenen Studiendesigns Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ereignisfreies Überleben wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einem offenen Studiendesign die Kenntnis der Behandlungsallokation die Entscheidung für eine weitere antineoplastische Therapie beeinflusst, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen war ein sekundärer Endpunkt der Studie, der entsprechend der Studienstandards erhoben wurde. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation einen Einfluss auf die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen hatte, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß

Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht.

Der Endpunkt wurde offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Endpunkt: FACT-G

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Der FACT-G-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur HRQoL-Erfassung von Patienten mit unterschiedlichen Malignomen. Der Endpunkt wurde jedoch offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft..

Endpunkt: Skindex-29

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten mit CD30+-Status gemäß Ventana anti-CD30 (Ber-H2)-Test ein. Drei Patienten ohne CD30-Positivität im Ventana anti-CD30 (Ber-H2) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Der Skindex-29-Fragebogen ist ein validiertes Dermatologie-spezifisches Instrument zur Beurteilung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität durch den Patienten. Der Endpunkt wurde jedoch offen erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlungsallokation die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten beeinflusste. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, ein (Sicherheitspopulation); (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene aufgrund des offenen Designs grundsätzlich als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Unerwünschte Ereignisse wurden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tag 30 nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet. Wegen des offenen Studiendesigns sind jedoch Verzerrungen bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse nicht auszuschließen.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird deshalb als hoch eingestuft.

Tabelle 4-124: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 35-IST-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung der Studie 35-IST-001 herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studie (CSP) MD Anderson Cancer Center, 2016 Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders [cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP)] Clinical Study Protocol 35-IST-001, Amendment 10 vom 5. Juni 2016 (66)	A
Klinischer Studienbericht (CSR) MD Anderson Cancer Center, 2017 Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders (cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma [ALCL], Mycosis Fungoides [MF], and extensive Lymphomatoid Papulosis [LyP]) Clinical Study Report 35-IST-001 vom 15. Mai 2017 (70)	B
Statistischer Analyseplan (SAP) Seattle Genetics, Inc. 2017 Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders (cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma [ALCL], Mycosis Fungoides [MF], and extensive Lymphomatoid Papulosis [LyP]) Statistical Analysis Plan, Study 35-IST-001 (Version 10 vom 13.02.2017) (78)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 35-IST-001 war eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Trifft nicht zu, die Studie war einarmig (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu, die Studie war einarmig (A, B, C)..

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt, alle Patienten und Ärzte kannten die Behandlungszuteilung (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt, alle Patienten und Ärzte kannten die Behandlungszuteilung (A, B, C).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Die Studie muss deshalb als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Tabelle 4-125: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 35-IST-002

Tabelle: Liste der für die Bewertung der Studie 35-IST-002 herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studie (CSP) Stanford Cancer Center 2014 Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN 35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels Clinical Study Protocol 35-IST-002, Amendment 4 vom 19. Februar 2014 (67)	A
Klinischer Studienbericht (CSR) Millennium Pharmaceuticals, Inc 2017 Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN 35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels Clinical Study Report 35-IST-002 vom 15. Mai 2017 (74)	B
Statistischer Analyseplan (SAP) Seattle Genetics, Inc. 2017 Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN 35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels Statistical Analysis Plan, 35-IST-002 vom 11.02.2017 (79)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

35-IST-002 war eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu, die Studie war einarmig (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu, die Studie war einarmig (A, B, C)..

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt, alle Patienten und Ärzte kannten die Behandlungszuteilung (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt, alle Patienten und Ärzte kannten die Behandlungszuteilung (A, B, C).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 35-IST-002 war einarmig und wurde offen durchgeführt. Die Studie muss deshalb als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Objektive Ansprechrates/bestes klinisches Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen für spezifische CTCL-Diagnosen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Objektive Ansprechrate/bestes klinisches Ansprechen entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben für spezifische CTCL-Diagnosen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben entsprechend der maximalen Baseline-CD30-Expression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten gingen in die Analyse des Endpunktes ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die war einarmig und wurde offen durchgeführt (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt. Das Verzerrungspotential ist deshalb als potentiell hoch einzustufen (A; B, C).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
